

## Kinolin Türevlerinin Sentezinde Anahtar Yapılar: Bromo, Siyano ve Metoksi Kinolinlerin Sentezi

Osman Çakmak<sup>1\*</sup>, Salih Ökten<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastronomy, Faculty of Art and Design, İstanbul Rumeli University, Silivri, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Mathematic and Science Education, Division of Science Education, Faculty of Education, Kırıkkale University, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

### ÖZET:

Bu derleme makalesi, Çakmak ve grubunun, 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (THQ) molekülünün bromlanması ile ortaya çıkan ürünlerin türevlendirilmesi sonucu kinolin grubu bileşiklerin sentezine dair yeni gelişmeleri ele almaktadır. Tetrahidrokinolinin bromlanması ve müteakiben aromatlştırılması ile mono-, di- ve tribromür kinolin türevleri kolayca elde edilebilmektedir. C-6 ve C-8 konumlarına brom bağlı THQ yapılar gibi farklı grup bağlı durumda da Br<sub>2</sub> ile reaksiyon 3-bromokinolin türevlerini vermektedir. Bu şekilde elde edilen siyano (CN) kinolinler ileri bromlama vermezken, metoksi kinolinler C-5 konumunda seçici olarak kolayca bromlanmaktadır. C3-MeO durumunda ise kinolin yapısı C-5 yanında C-2 konumunda da bromlanma vermektedir. Elde edilen bromlu türevler üzerine geliştirilen yeni reaksiyon stratejileri, tetrahidrokinolin ve kinolin iskelet yapılarının çok yönlü işlevselleştirmesini sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bromokinolin, Bromlanma, Metoksikinolin, Siyanokinolin, 1,2,3,4-Tetrahidrokinolin

## Key Compounds in Synthesis of Quinoline Derivatives: Synthesis of Bromo, Cyano and Methoxy Quinolines

### ABSTRACT:

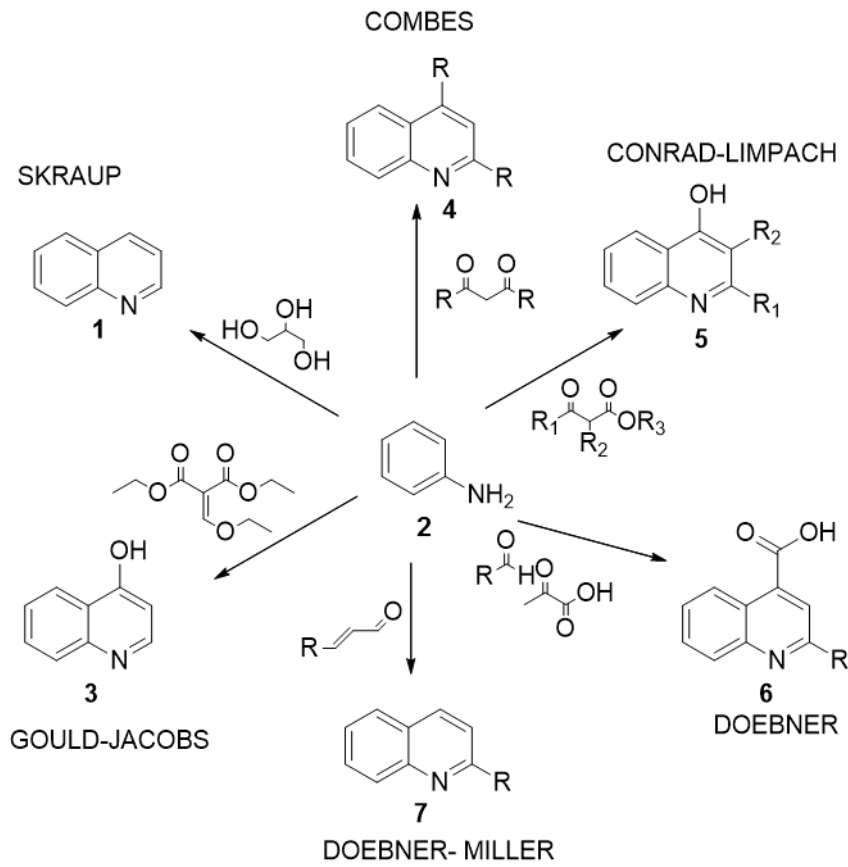
This review article discusses the new developments in the synthesis of quinoline group compounds as a result of derivatization of the products of Çakmak and his group, resulting from bromination of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (THQ) molecule. By bromination of tetrahydroquinoline and then aromatization, mono-, di- and tribromide quinoline derivatives can be easily obtained. Reaction with Br<sub>2</sub> gives 3-bromoquinoline derivatives, as well as different groups attached to the bromine-linked THQ structures at the C-6 and C-8 positions. Cyano (CN) quinolines obtained in this way do not give further bromination, while methoxy quinolines are selectively brominated at the C-5 position. In the case of C3-MeO, the quinoline structure gives bromination at the C-2 position besides the C-5. New reaction strategies developed on the brominated derivatives obtained provide multi-functional functionalization of tetrahydroquinoline and quinoline skeletal structures.

**Keywords:** Bromoquinoline, Methoxyquinoline, Nitroquinolines, Bromination, 1,2,3,4 Tetrahydroquinoline, Nitration

**GİRİŞ**

Kinolin (**1**) çekirdeği, genel olarak, Skraup (Manske ve Kukla; 1953), Doebner-Miller von (Bergstrom, 1944), Friedlander (Cheng ve Yan, 1982), Pfitzinger (Jones, 1977), Conrad-Limpach (Reitsema; 1948), Combes (Bergstrom, 1944) gibi çeşitli reaksiyon yöntemleri ile sentezlenmektedir (Şema 1). Kinolin türevi sentezinde bilinen bu yöntemlerle, kinolin omurgası taşıyan farmasötik maddeler, ligandlar ve fonksiyonel bileşikler üretilmektedir. Ne var ki bu

yöntemler kinolin halka sistemi (Jones, 1996) üzerinde yeterli çeşitliliğe ve değişikliğe imkan vermemektedir. Bu yüzden arzu edilen türev sentezleri kısıtlanır. Bu yüzden, kinolin türevlerinin kimyasında sürekli yeni gelişmeler yaşanmakta ve klasik sentez yöntemleri ile rekabet edebilecek sürekli yeni metotlar geliştirilmektedir. Bu amaçla metal katalizli kenetlenme, halkalaşma, ya da diğer başka metotlarla ilgili geliştirilen stratejiler sürekli gözden geçirilmektedir.



**Şema 1.** Anilinin (2) çıkış bileşiği olarak kullanıldığı klasik kinolin türev sentez yolları

Kinolin sınırlı bileşiklerin sentezinde öne çıkan reaksiyonlar Combes, Pfitzinger, Skraup ve Friedlander metotlarıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda tüm metotlar küçük birimlerin kenetlenmesine ve küçük birimlerin halkalanmasına dayanır. Bu metotların hepsinde de benzen türevlerinden yola çıkılır. Bu durum belirli konumlar dışında istenilen kinolin türevlerinin sentezini sınırlandırır. Kinolin türevi sentezleri ile ilgili mevcut yöntemlerde reaksiyon şartları oldukça ağır şartlar gerektirir ve ortam asidiktir. Bu ağır şartlarda

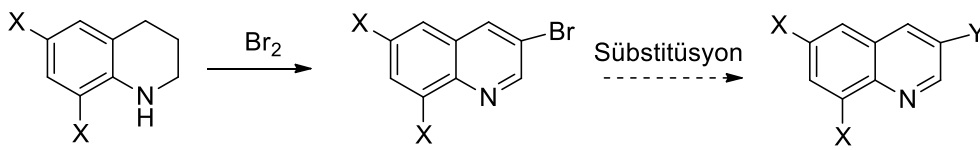
yürüyen reaksiyonlarda genelde ürün ayrılması kolay olmamaktadır. Üstelik meta veya 3,4-konumlarında grup bağlı anilinlerden yola çıkarak yürütülen reaksiyonlarda ise, ayrımı zor bölge izomer karışımı oluşur. Combes sentezi durumunda, simetrik olmayan 1,3-diketonların kullanımlarında oluşan ürünlerin ayırma işlemleri zorlaşır. Ortaya çıkan bu tür problemlerden dolayı ılımlı şartların kullanıldığı, ürünlerin alan seçici olarak elde edildiği ve üstelik pratik değeri olan sentez yöntemlerinin keşfedilmesi için çalışmalar hala yoğun bir şekilde devam

etmektedir. Bu konuda başlıca gelişmeler bir derleme makalesinde (Kouznetsov vd., 2005) bir araya getirilmiştir.

### Bromokinolinler ve Sentez Yöntemleri

Kinolinin (1) bromlu ve klorlu türevleri, farmakolojik aktivite gösteren birçok bileşiğin sentezinde başlangıç maddesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu yüzden, kinolinlerin ticari üretimi bu sahada bir sektör oluşturmuştur. Kinolin halkası elektronca fakir olduğundan doğrudan bromlanması ağır şartlar gerektirir. Üstelik kinolin grubu bileşiklerin moleküler bromla doğrudan bromlanması, N-Br kompleksleşmesi ile sonuçlanır (Eisch, 1962; Kress ve Constantino, 1973; Butler ve Gordon, 1975). Kinolin-brom komplekslerinin, piridinle muamelesi sonucu 3-bromokinolinin sentezi mümkün olur.

Kompleksin piridin varlığında CCl<sub>4</sub>'te kaynatılması sonucu 3-bromokinolin oluşur (Eisch, 1962). Eisch'in çalışmalarında farklı miktarlarda brom kullanılarak 3,6-dibromokinolin ve 3,6,8-tribromokinolin karışımları elde edildiğine dair kayıtlar yer almaktadır. Ne var ki, eski çalışmalarda izomer ürünlerin izole edilmesinde, ürün yapılarının aydınlatılmasında ve kantitatif analizlerde yetersizlik sebebiyle bir çok hatalar yapılmıştır. Bunlara ilaveten düşük verimlerde ürünler elde edilmiştir.



X= Br, OCH<sub>3</sub>, CN, Ph

**Şema 2.** 6,8-Disüstitüe tetrahidrokinolinlerden 3-bromo-6,8-disüstitüe kinolinlerin sentezi

Bu çalışmalarda, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6-BrTHQ, 9) ve 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6,8-diBrTHQ, 10) bileşiklerinin yer değiştirme reaksiyonları (6- ve/ve ya 6,8-konumlarında) tekabül eden konumlarda yeni grup bağlı tetrahidrokinolinlere dönüştürülmektedir. Hasıl olan bileşiklerin brom molekülü (Br<sub>2</sub>) ile reaksiyonu aromatlama eşliğinde C-3 konumuna brom bağlanmasını (C3-Br) netice vermektedir (Şema 3).

Kinolinin bromlu türevlerinin sentezi niçin önem taşır? Çünkü bağlı brom atomları sayesinde organik yapılar, aracı ve anahtar konuma yükselirler. Brom, bulunduğu yapılarda hem metal-halojen değişimi ile elektrofilik yer değiştirmelere, hem de nükleofilik yer değişimi ile farklı türevlerin sentezine imkan verir. Bu yolla siyan, keton, aldehit, alkil, ester, eter, asit ve diğer türevler bromlu türevler kolayca sentezlenebilir. Bromlama ile çok fonksiyonlu hale gelen bromokinolinler çeşitli bileşiklere (metal-halojen değişimi, kenetlenme reaktifleri, Grignard reaktifleri v.s) kolayca dönüştürülebilmektedir. Özellikle kenetlenme reaksiyonları ile de yapıya çeşitli küçük ve büyük halkalı düz zincir grupların bağlanması mümkün olabilir.

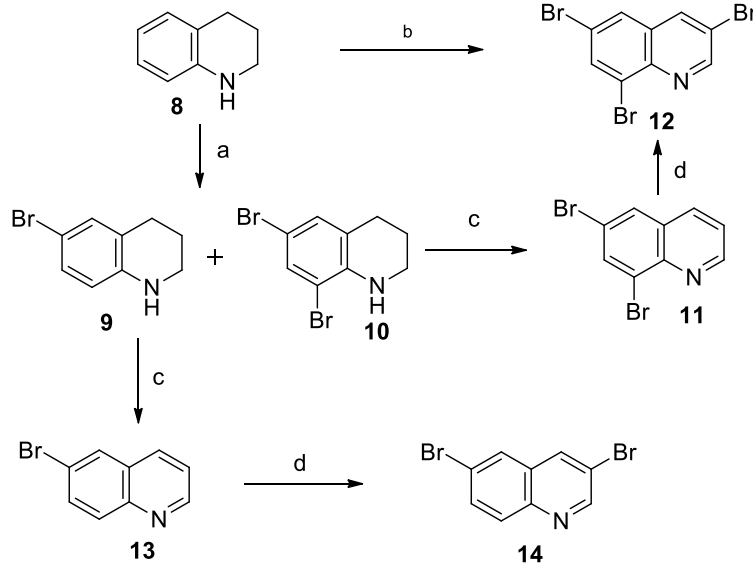
Kinolin molekülünde brom atomunun takılabileceği 7 konum bulunur. Potansiyel olarak çok sayıda monobrom, dibrom ve tribromokinolin izomeri bulunmasına rağmen uygun sentez yolları geliştirilemediğinden bromo türevler hazırlanamamaktadır. Çakmak ve grubu kapsamlı çalışmalarında kinolin türevlerinin sentezi için basit kısa ve yüksek verimli yeni sentez yolları geliştirmişlerdir. Çalışma grubunun çalışmalarında ilk aşamasında bromlanmaya karşı yüksek reaktivite gösteren 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (8) ve türevleri kullanılmaktadır (Şema 2).

### Bromlu Kinolinlerin Sentezi

Başlangıç-çıkış bileşiklerinin hazırlanması Şema 3'te verilen dönüşümlere göre yürütüldü. Bu metotlar Çakmak grubunca keşfedilmiş ve geliştirilmiştir (Şahin vd., 2008; Ökten vd., 2013). Bromlanma işlemi oldukça basit bir şekilde icra edilir: Tetrahidrokinolinli türev yapı oda sıcaklığında iyonik reaksiyon şartlarında moleküler bromla muamele edilir. İnce tabaka kromatografisi ile

reaksiyonun ilerleyişi takip edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamdaki HBr uzaklaştırmak için zayıf baz çözeltileri ile ekstraksiyon işlemi

uygulanır. Çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır ve kısa silika jel kolonda süzülerek saflaştırılır.



**Şema 3.** Bromokinolinlerin Sentezi a) Br<sub>2</sub> (1.35 -1.5 eq), b) Br<sub>2</sub> (5 eq), c) DDQ/Benzen, d) i) Br<sub>2</sub> (1.1 eq), CCl<sub>4</sub>, ii) Piridin, kaynatma

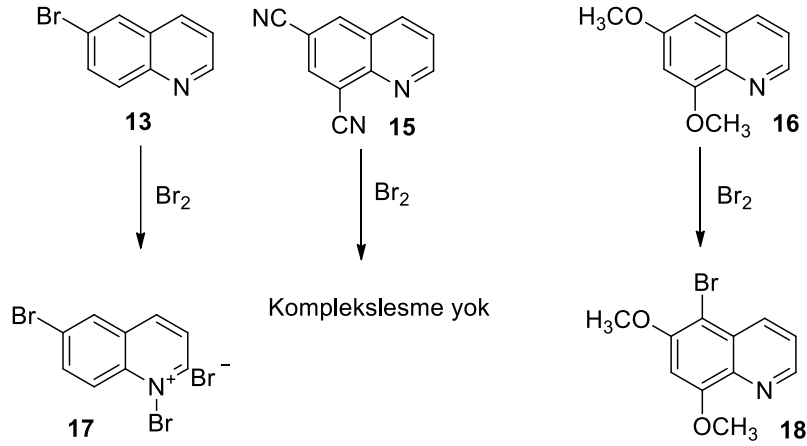
6-Bromokinolin (6-BrQ, **13**) ve 6,8-dibromokinolin (6,8-DiBrQ, **11**) bileşiklerinin Eisch işlemi ile bromlanma reaksiyonu (Eisch, 1962) C-3 konumlarına brom atomunun bağlanmasını sağlamaktadır (Ökten ve Çakmak, 2015). Tetrahidrokinolin yapıların moleküler bromla bromlanması ise aromatlama eşliğinde C-3 konumuna brom atomunun takılması ile sonuçlanmaktadır (Ökten ve Çakmak, 2015; Çakmak ve Ökten, 2017). Çakmak ve Ökten, C3-Br kinolin türevleri eldesinde Eisch metodunun her kinolin türevine uygulanamayacağını, ancak oldukça sınırlı yapılara uygulanabileceğini göstermiştir. Reaksiyonun yürümesi için birinci basamakta N-Br kompleksinin oluşması gereklidir. Fakat, 6,8-disiyankinolin gibi akseptör grup bağlı türevlerin bromlanma işleminde N-Br kompleksi oluşmamaktadır (Ökten ve Çakmak, 2015). Bu sonuca göre elektron çekici gruplar durumunda N-Br kompleksleşmesi (dolayısıyla Eisch metodunun işlemesi) önlenmektedir. Çalışmalarımız kinolin yapısına elektron verici grupların bağlı olması durumunda da kompleksleşmenin (dolayısıyla Eisch bromlama işlemi) önlenmediğini göstermektedir. 8-Metoksi gibi döner bağlı kinolinlerde kompleksleşme yerine elektrofilik bromlama

meydana gelmektedir (Ökten vd., 2016). Aşırı brom kullanılması ve şartların ağırlaştırılması durumunda da kompleksleşme gözlemlenmemiştir (Şema 4).

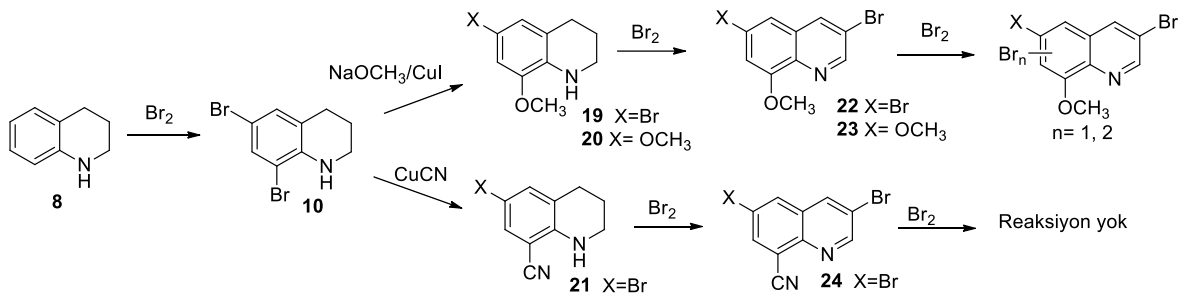
#### **Döner (OCH<sub>3</sub>) ve Akseptör (CN) Sübstituent Bağlı Tetrahidrokinolinlerin Bromlanması**

6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin'den (**10**) (6,8-diBrTHQ) elde edilen metoksi- (**19**, **20**) ve siyanotetrahidrokinolin (**21**, **25**) bileşiklerinin bromlama reaksiyonlarında bazı farklılıklar vardır. Siyano yapısı (**21**), doğrudan aromatlama gösterirken, metoksi THQ'lerde benzenoid halkaya (döner grup etkisi) önce brom bağlanmaktadır (Ökten ve Çakmak, 2015). Bu sebeple metoksi bağlı gruplar varlığında kinolinler ileri derecede fonksiyonilize hale gelmektedir (Şema 5) (Çakmak ve Ökten, 2017).

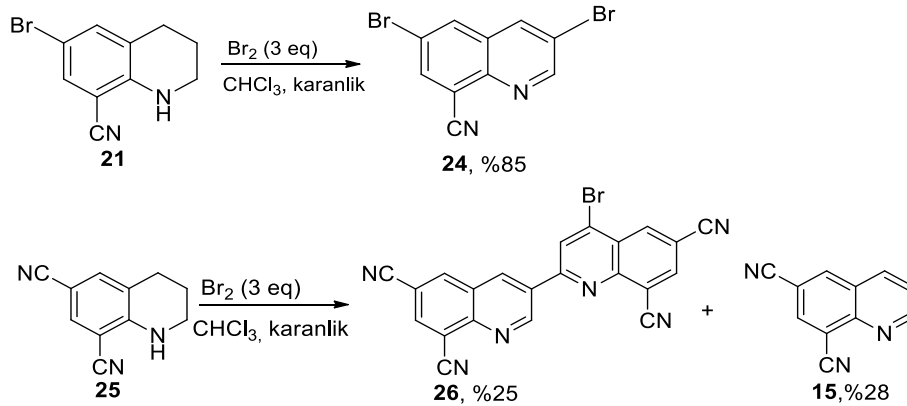
Tetrahidrokinolin halkasına tek akseptör bağlı durumda **21** (6-Bromo-8-siyanoTHQ) aromatlama ve C-3 konumundan bromlanma sağlanırken, iki akseptör grubun varlığında **25** (6,8-diCNTHQ) dimerleşme meydana gelmektedir (Ökten ve Çakmak, 2015). Böylece elektron çekici (CN) grupların sayısının artması reaksiyonları farklı bir mekanizmaya yönlendireceği sonucuna varılmıştır (Şema 6).



Şema 4. Brom, siyan ve metoksi grupları bağlı Kinolin bileşiklerinin N-Brom kompleksi oluşturma profili



Şema 5. Metoksi ve siyano THQ türevlerinin bromlanma profili



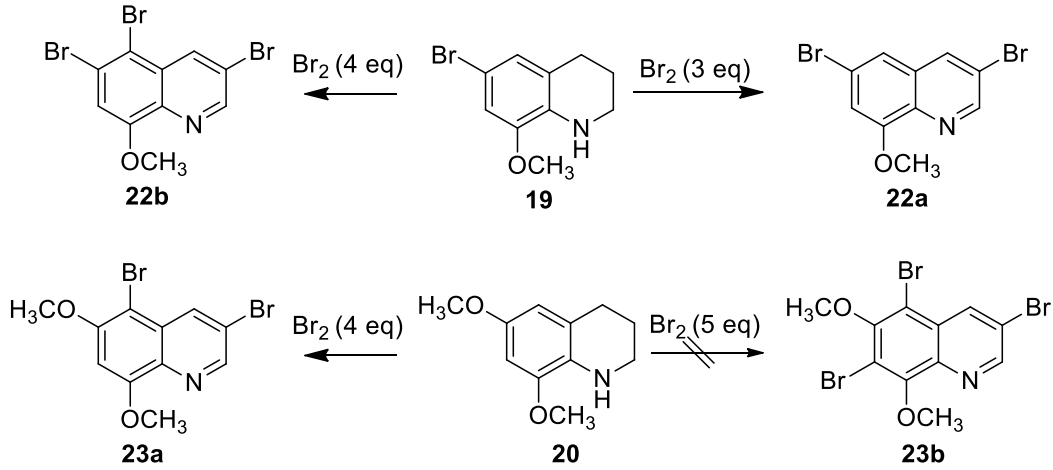
Şema 6. Benzen halkasına bağlı nitril (CN) sayısının reaksiyon yönüne etkisi

Siyan gruplarının, indirgenme ve hidroliz reaksiyonları ve yapıdaki brom atomu ileri dönüşümlere sağlayacak potansiyel sunmaktadır. Böylece sadece brom atomları ile değil aynı zamanda siyan grupları ile de kinoline fonksiyonel özellik kazandırılmaktadır.

Tetrahidrokinolinin türevli yapılarının ileri işlevselleştirilme çalışmalarında dikkate değer bir sonuca, 6-brom-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6-Br-8-OMeTHQ, **13**) ile 6,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6,8-diOMeTHQ, **14**) bileşiklerinin bromlanması ile ulaşılmaktadır. Şema 7'de

görüldüğü gibi bu iki bileşiğin kontrollü bromlanması ile polibromlanmış metoksi bileşiklerin seçici olarak elde edilmesi mümkün olmaktadır (Şema 7) (Çakmak ve Ökten, 2017). Metoksikinolinlerin yüksek reaktivitelerinden dolayı, di- ve tri- ve hatta tetra-bromlanmış kinolin türevleri ve ileri derecede işlevsel hale getiren anahtar yapılara ulaşılmaktadır.

Bu moleküller, yapıdaki brom atomlarından dolayı kenetleme ve metal halojen değişimi reaksiyonları ve diğer yer değiştirme reaksiyonları- daha birçok molekül için başlangıç maddeleri-çıkış bileşiği özelliği taşımaktadır. Üstelik metoksi grupları da hidroksi gruplara dönüştürülebildiğinden, kinolin çekirdeği daha da ileri fonksiyonellik kazanmaktadır.



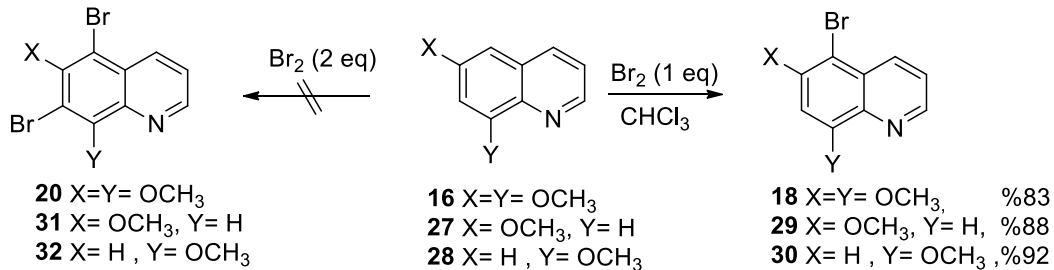
**Şema 7.** Metoksi tetrahidrokinolinlerin regioselektif bromlanması ve polibromlanmış metoksi kinolinlerin sentezi

#### **Mono ve Dimetoksikinolinlerin Bromlanması**

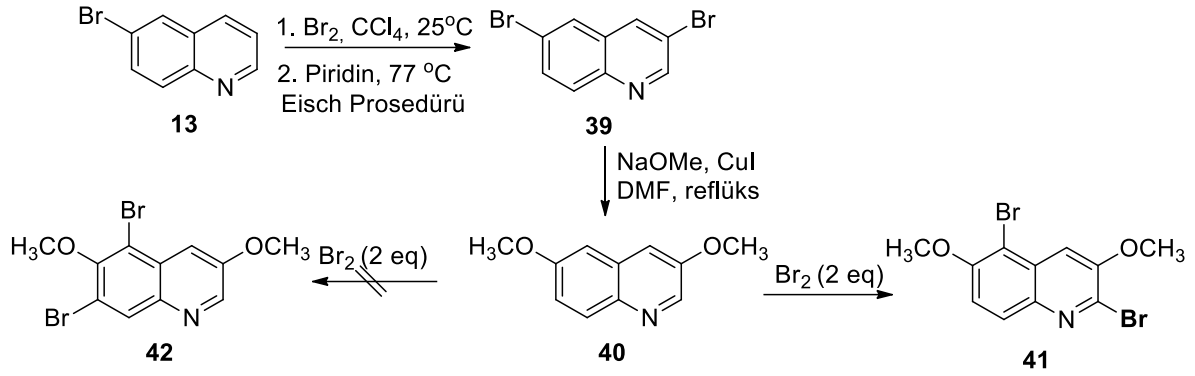
Çakmak ve Ökten'in kinolin yapıları polifonksiyonilize hale getiren diğer çalışmaları metoksi kinolin türevlerinin bromlanması üzerinedir. 8-Metoksikinolin (**28**), 6-metoksikinolin (**27**) ve 6,8-dimetoksikinolin (**16**), moleküller brom ile etkileştirildiğinde seçici olarak sadece C-5 konumlarında bromlanma gözlenmektedir (Şema 8) (Çakmak ve Ökten, 2017).

Fakat, 3,6-dimetoksikinolinin (**40**) bromlanması benzenoid halka (C-5 konumu) yanında hetero halkada da (C-2 konumu) vuku bulmaktadır (Şema 9)

(Çakmak ve Ökten, 2017). Böylece tek bir basit işlemlerle kinolinin her iki halkasına da brom grubu takılmış olmaktadır. C-2 konumunda takılar bulunduran kinolin türevleri önemli bir anahtar bir yapıyı ve biyoaktif moleküllerin önemli bir sınıfını temsil etmektedir (Gopaul vd., 2015). Bu reaksiyonda beklenen C-4 konumu yerine C-2 konumunun bromlanması ilk basamakta C-5 konumunun bromlanması ve  $\gamma$ -Gauch etki ile C-4 için sterik etki meydana getirmesidir (Şema 9). Benzenoid halka daha aktif olduğundan, bromlama ilk basamakta bu halkada meydana gelmektedir.



**Şema 8.** Metoksikinolinlerin 5-brom substitüe kinolinlere dönüşümü



**Şema 9.** C-2 bromkinolin türevi sentezinde yeni bir strateji: 3-Metoksi kinolin yapıların bromlanması

### Kinolin Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Kinolin türevleri, biyolojik özellikleri İLE yoğun incelemelere konu olmaktadır. Antiparazit (Kirsch vd., 1997), antitüberküler (Srivastava vd., 2000), antibakteriyel (Desai vd., 1996), antifilariyal (Desai vd., 1996), HIV inhibitörü (Musica vd., 2006), HMC-CoA indirgeyici inhibitörü (Agarwal vd., 1991; Zahng vd., 2000; Jenekhe vd., 2001) ve anti tümör (Solomon vd., 2010; Boschelli vd., 2001; Zhang vd., 2000) gibi çeşitli fizyolojik özellik ve farmakolojik aktiviteler göstermesi nedeniyle kinolin türevleri büyük cazibe odağı olmaktadır.

Çakmak ve grubunca sentezlenen kinolin türevleri değişik gruplarda biyolojik aktivite sonuçları ele

alınmıştır. Yürütülen biyolojik aktivite çalışmalarında kinolin türevlerinin birçoğunun çeşitli kanser hücrelerine karşı yüksek inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir (Ökten vd., 2013; Ökten vd., 2017a; Ökten vd., 2017b; Ökten vd., 2019; Köprülü vd., 2019; Ökten vd., 2020). Ayrıca bu kinolin türevlerinin Gram (+) ve Gram (-) bakterilerine (Çakmak vd., 2020; Ökten vd., 2020) karşı etkili oldukları ve AChE, hCA I ve hCA II enzimlerini inhibe (Ekiz vd., 2018; Çakmak vd., 2020; Ökten vd., 2020) ederek Alzhemier, Glukoma, Epilepsi, göz tansiyonu gibi bazı hastalıkların tedavisi için ümit verici oldukları belirlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Bazı kinolin türevlerinin biyolojik aktiviteleri

Bileşik	MTT Antiproliferasyon (IC <sub>50</sub> µg/mL)			LDH Sitotoksosite (%)			Enzim İnhibisyonu (nM)	Enzim İnhibisyonu (nM)
	Hep3B	HT29	MCF7	Hep3B	HT29	MCF7	AChE	hCA I
<b>8</b>	48.5	21.8	19.8	20.2	19.1	14.5	47.94	804.02
<b>9</b>	41.1	7.9	19.3	17.4	37.4	22.1	101.53	1005.80
<b>11</b>	37.4	>1000	309.2	32.0	27.6	19.0	136.19	83.04
<b>12</b>	831.1	>1000	>1000	29.8	6.8	14.3	88.95	394.63
<b>24</b>	>1000	78.1	>1000	15.2	35.9	28.8	23.94	39.52
<b>21</b>	>1000	>1000	>1000	22.2	14.0	19.3	15.03	406.92
<b>15</b>	>1000	465.9	683.6	22.7	36.9	22.8	26.94	507.27
<b>18</b>	74.7	19.2	75.6	21.1	33.2	23.2	176.03	101.88
<b>5-FU*</b>	62.9	65.2	74.2	9.67	7.91	7.69		
<b>Takrin*</b>							224.93	
<b>AZA*</b>								1103.70

\* Kontrol bileşikleri

### SONUÇ ve ÖNERİLER

Tetrahidrokinolin iskelet yapısına bağlı gerek donör (metoksi) ve gerekse akseptör (siyan) gruplar, gerekse de brom gibi nisbeten nötr grupların bağlı olduğu yapılar moleküler brom ile aromatlasmakta

ve C3-Br süstitüe kinolin türevleri oluşturmaktadır. Değişik türevleri kullanarak gerçekleştirilen çalışmalarda kinolin iskelet sisteminde C-6 ve C-8 konumlarına farklı takılar (Br, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN) durumunda, bromlanma ile aromatlasmak C3 -Br

yapıları vermiştir. Böylece geliştirilen yeni kinolin sentez metodunun genelleştirilebileceği gösterilmiştir.

Kinolinin benzenoid halkasında 6-metoksi ve 8-metoksi grubu brom atomlarını sadece C-5 konumuna yönlendirmektedir, halbuki C-3'deki metoksi grubu ise hem C-5'e hem de C-2 konumuna yönlendirmekte ve C2-Br türevleri elde edilmektedir. Bu çalışmada elde edilen metoksi türevler kadar siyano kinolin bromürler de yeni bileşiklere dönüşüm imkanı sunmaktadır. Ayrıca kinolin bileşiklerinin yüksek biyolojik aktiviteleri, potansiyel antikanser ve enzim inhibitör ilaç adayı olabilecekleri gösterilmiştir. Tetrahidrokinolin bromürler ve donör gruplar (metoksi) bağlı kinolinlerin meme kanseri, karaciğer kanseri ve kolon kanseri hücrelerine karşı önemli derecede antiproliferatif etkileri görülmüştür. Aynı zamanda bu yapıların sitotoksitelerinin düşük seviyede bulunmaktadır. Bu özellikleri ile moleküller kanser ilaç adayı bileşik konumunda bulunmaktadır (Tablo 1). Bununla beraber grubumuzda sentezlenen kinolinli yapılar nanomolar konsantrasyonlarda AChE, hCA I ve hCA II enzim aktivitelerini etkili bir şekilde azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre bu moleküller, epilepsi, osteoporoz, glokom, mide ve duodenal ülserler, nörolojik rahatsızlıklar gibi bazı hastalıkların tedavisi için CAI'lerin ilaç adayı olabilir ve Alzheimer hastalığının tedavisi için AChE inhibitörü olarak değerlendirilebilirler.

### Teşekkür

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

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

### KAYNAKLAR

- Agarwal, A. K., Jenekhe, S. A. (1991). New conjugated polyanthrazolines containing thiophene moieties in the main chain, *Macromolecules*, 24, 6806. <https://doi.org/10.1021/ma00025a044>
- Bergstrom, F. W. (1944). Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline, *Chemical Reviews*, 35, 77-277. <https://doi.org/10.1021/cr60111a001>

- Boschelli, D. H., Wang, D. Y., Ye, F., et al. (2001). Synthesis and Src Kinase Inhibitory Activity of a Series of 4-Phenylamino-3-quinolinecarbonitriles, *Journal of Molecular Structure*, 44, 822-833. <https://doi.org/10.1021/jm000420z>
- Butler, J. L., Gordon, M. (1975). A Reinvestigation of Known Bromination Reaction of Quinoline, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12, 1015-1020. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570120539>
- Cheng, C. C., Yan, S. J. (1982). The Friedländer Synthesis of Quinolines. *Organic Reactions*, 28, 37. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or028.02>
- Çakmak, O., Ökten, S. (2017). Regioselective bromination: Synthesis of brominated methoxyquinolines, *Tetrahedron*, 73(36), 5389-5396. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.044>
- Çakmak, O., Ökten, S., Alımlı, D., et al. (2020). Novel Piperazine and Morpholine Substituted Quinolines: Selective Synthesis through Activation of 3,6,8-Tribromoquinoline, Characterization and Their Some Metabolic Enzymes Inhibition Potentials. *Journal of Molecular Structure*, 1220, 1286662. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128666>
- Desai, P. K., Desai, P., Machhi, D. et al. (1996). Quinoline derivatives as antitubercular/antibacterial agents. *Indian Journal of Chemistry Section B*, 35(B), 871.
- Ekiz, M., Tutar, A., Ökten, S. et al. (2018). Synthesis, characterization, and SAR of arylated indenoquinoline-based cholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 351:9, e1800167. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800167>
- Eisch, J. J. (1962). Aza-aromatic substitution I. The selective bromination of the quinoline nucleus. *Journal of Organic Chemistry*, 27, 1318-1323. <https://doi.org/10.1021/jo01051a047>
- Gopaul, K., Shintre, S. A., Koorbanally, N.A. (2015). A Review on the Synthesis and Anti-cancer Activity of 2-substituted Quinolines. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 15(5), 631-46. [DOI: 10.2174/1871520615666141216125446](https://doi.org/10.2174/1871520615666141216125446)
- Kirsch, R., Kleim, J. P., Ries, G., et al. (1997). DE Patent NO: 19,613,591.
- Kouznetsov, V. V., Méndez L. Y. V., Gómez C. M. M. (2005). Recent progress in the synthesis of quinolines. *Current Organic Chemistry*, 9, 141-161. [DOI: 10.2174/1385272053369196](https://doi.org/10.2174/1385272053369196)
- Köprülü T. K., Ökten, S., Tekin, Ş. et al. (2019). Biological evaluation of some novel quinolines with different functional groups as anticancer agents. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 33(3), e22260. <https://doi.org/10.1002/jbt.22260>
- Kress, J. T., Costantino, S. M. (1973). Selective bromination in nitrobenzene. a convenient synthesis of 3-bromoquinoline, 4-bromoisoquinoline, and 4-phenyl-5-bromopyrimidine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 10, 409-410. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570100326>
- Manske, R. H. F.; Kukla, M. (1953). The Skraup Synthesis of Quinolines. *Organic Reactions*, 7, 59.



- <https://doi.org/10.1002/0471264180.or007.02>  
Muscia, G. C., Bollini, M., Carnevale, J. P. et al. (2006). Microwave-assisted Friedländer synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents. *Tetrahedron Letters*, 47, 8811.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.10.073>
- Jenekhe, S. A., Lu, L., Alam, M. M. (2001). New Conjugated Polymers with Donor-Acceptor Architectures: Synthesis and Photophysics of Carbazole-Quinoline and Phenothiazine-Quinoline Copolymers and Oligomers Exhibiting Large Intramolecular Charge Transfer. *Macromolecules*, 34, 7315.  
<https://doi.org/10.1021/ma0100448>
- Jones, G. (1977). In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 32, Part I, 93-318.
- Jones, G. (1996). In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. E., Eds., Pergamon Press: Oxford, 5, 167.
- Ökten, S., Çakmak, O., Erenler, R. et al. (2013). Simple and Convenient Preparation of Novel 6,8-disubstituted Quinoline Derivatives and Their Promising Anticancer Activities, *Turkish Journal of Chemistry*, 37(6), 896-908. <https://doi.org/10.3906/kim-1301-30>
- Ökten, S., Çakmak, O. (2015). Synthesis of Novel Cyano Quinoline Derivatives, *Tetrahedron Letters* 56(39), 5337-5340.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.07.092>
- Ökten, S., Çakmak, O., Tekin, Ş. (2017a). The SAR study of 6,8-disubstituted quinoline derivatives as anti cancer agents. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 8(4), 152-159. <https://doi.org/10.18663/tjcl.292058>
- Ökten, S., Çakmak, O., Tekin, Ş. et al. (2017b). A SAR Study: Evaluation of bromo derivatives of 8-substituted quinolines as novel anticancer agents. *Letters in Drug Design and Discovery*, 14 (12), 1415-1424.  
[DOI: 10.2174/1570180814666170504150050](https://doi.org/10.2174/1570180814666170504150050)
- Ökten, S., Ekiz, M., Tutar, A. et al. (2019). SAR Evaluation of Disubstituted Tacrine Analogues as Promising Cholinesterase and Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53(2), 268-275. [Doi:10.5530/ijper.53.2.35](https://doi.org/10.5530/ijper.53.2.35)
- Ökten, S., Aydın A., Koçyiğit, Ü. M. et al. (2020). Quinoline-based Promising Anticancer and Antibacterial Agents, and Some Metabolic Enzymes Inhibitors, *Archiv der Pharmazie*, 353(9), e2000086.  
<https://doi.org/10.1002/ardp.202000086>
- Solomon, V. R., Lee, H. (2009). Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *European Journal of Pharmacology*, 625, 220.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.063>
- Reitsem, R. H. (1948). The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines. *Chem. Rev.* 43, 47.  
<https://doi.org/10.1021/cr60134a002>
- Sahin, A., Çakmak, O., Demirtaş, İ., et al. (2008). Efficient and selective synthesis of quinolines. *Tetrahedron*, 64 (43), 10068-10074.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.08.018>
- Wengryniuk, S. E., Weickgenannt, A., Reiher, C. et al. (2013). Regioselective Bromination of Fused Heterocyclic N-Oxides. *Organic Letters*, 15, 792- 795.  
<https://doi.org/10.1021/ol3034675>
- Zhang, N., Wu, B., Powell, D., et al. (2000). Synthesis and structure-activity relationships of 3-cyano-4-(phenoxyanilino)quinolines as MEK (MAPKK) inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10, 2825-2828.  
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00580-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00580-1)