

Kinolin Türevlerinin Deneysel ve Kuantum Mekanikçi Hesaplamalı Teorik NMR Değerlerinin Karşılaştırılması

*Salih ÖKTEN and Faik Gökalg

Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, İlköğretim Bölümü, 71450, Kırıkkale, Türkiye

Abstract

Theoretical quantum mechanical NMR calculations using HF (Hartree-fock) and density functional theory (DFT) at the B3LYP level have been performed for bromo and methylthio substituted and unsubstituted quinoline derivatives. The predicted NMR values obtained with GIAO method have been compared with experimental ^1H , ^{13}C NMR values of quinoline derivatives. The calculated chemical shifts revealed a moderate match to the experimentally observed values of quinoline derivatives.

Key words: Quinoline, NMR, DFT, bromination.

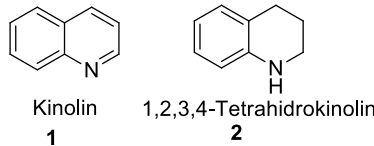
Özet

Bromo ve metil tiyo sübstitüe ve sübstitüe olmayan kinolin türevlerinin B3LYP düzeyindeki yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT) ve Hartree-fock (HF) kullanılarak teorik kuantum mekanikçi NMR hesaplamaları yapıldı. GIAO metodu ile elde edilen tahmin edilen NMR değerleri deneysel olarak belirlenen ^1H , ^{13}C NMR değerleri ile karşılaştırıldı. Kinolin türevlerinin hesaplanan kimyasal kayma değerleri deneysel olarak elde edilen değerler ile orta düzeyde uyum sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Kinolin, NMR, DFT, bromlama

1. Giriş

Kinolin (1) bileşikler, benzopiridinler ve azanaftalinler olarak da bilinir ve benzen ve piridin halkarından meydana gelir. Kinolin (1) ve kinolinin indirgenmesi ile elde edilebilen 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (2) kolay ulaşılabilen ucuz bir ticari bir kimyasal maddedir (Şekil 1).



Şekil 1. Kinolin ve Tetrahidrokinolin

Kinolin ve kinolin iskeleti bulduran bir çok biyolojik aktif bileşik bulunduğundan kinolin türevlerinin sentezleri daima ilgi çekmiş ve sayısız sentetik stratejiler geliştirilmiştir [1-3]. Tıp, eczacılık, biyoorganik gibi endüstriyel alanlarda ve sentetik organik kimyada geniş uygulama bulması ile kinolin türevleri üzerine etkili reaksiyon metotlarının geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir. Çeşitli farmakolojik özelliklerinden dolayı kinolin iskeleti farklı yapılar

*Corresponding author: Address: Department of Primary Education, Division of Science Education, Faculty of Education, Kırıkkale University, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, TURKEY. E-mail address: salihokten@kku.edu.tr, Phone: +903183574242/1394

çoğu sentetik bileşiğin tasarımında kullanılmaktadır [4].

Bağlı brom atomları sayesinde organik yapılar, aracı ve anahtar konuma yükselirler [4]. 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 türevlerden kolayca sentezlenebilir [4-6]. Fakat kinolin halkası elektronca fakir olduğundan doğrudan işlevsel hale gelebilmesi için bromlanması ağır şartlar gerektirir. Kinolin grubu bileşiklerin moleküler bromla doğrudan muamelesi, *N*-Br kompleksleşmesi ile sonuçlanır [5, 7-9]. Kinolin çekirdeğinin brom atomu ile süstitüe hale getirilmesi ve kinolin halkasının çok yönlü işlevselleştirilmesi amacıyla bromlanmaya karşı inert davranan kinolin yerine bromlanmaya karşı yüksek reaktivite gösteren 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (2) türevlerinin bromlanması çalışmaları literatürde rapor edilmiştir [4-6, 10].

Yoğunluk fonksiyonu teorisi hesaplamaları (DFT) doğal ve sentetik karmaşık yapıli bileşiklerin yapılarındaki karbon ve protonları belirlemeye destek olan değerli bir araçtır [11-13]. Bu çalışmada, deneysel olarak elde ettiğimiz NMR verilerini, DFT yöntemini kullanarak hesaplamalı verilerle karşılaştırma yapılmıştır. Böylece moleküllerdeki proton ve karbonların konumlarının belirlenmesi için destek sağlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

1,2,3,4-Tetrahidrokinolin (2), moleküler brom (Br_2), DDQ ticari olarak temin edildi. İnce tabaka kromatografi incelemelerinde Merck silica F254 0.255 mm tabakaları; kolon kromatografisinde ise, Merck 60 (70-230 Mesh) kullanıldı. Spotlar 254 nm’de UV floresans altında görüntülendi. Erime noktası tayini Thomas-Hoover kapılar erime noktası cihazı ile yapıldı. Çözücüler düşük basınç altında uzaklaştırıldı. NMR spektrumları Bruker 1H NMR için 400 MHz ve 13C NMR için 100 MHz’de kaydedildi.

2.1. 1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (2) 1.35 eşdeğer mol Br_2 ile Reaksiyonu

1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (2) (0,9 g; 6.75 mmol) $CHCl_3$ (35 mL)’deki çözeltisine 25 °C’de karanlıkta Br_2 (1.47 g; 9,12 mmol; 1,35 eq) ilave edildi. 35 dakika sonra reaksiyon sonlandırıldı. Karışım önce %5’lik $NaHCO_3$ (200 mL) çözeltisi ile yıkandı sonrada su fazı kloroform (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 (5 g) ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. 1.35 g ham ürün elde edildi. 1H -NMR spektrumu, integrasyon değerlerine göre 6-brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (4) ile 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3) 45:55 oranlarında ürün oluşumunu ve reaksiyonun %100 dönüşümle meydana geldiğini gösterdi. Ürün karışımı (1.35 g) kromatografi kolonuna (SiO_2 60 (0,063-0,040 mm, 40 g)), hekzan çözücüsünde yüklendi. 125 mL’lik ön eluantın toplanmasını müteakip dibromür (3) toplanmaya başladı. 150-400 mL (Hekzan) aralığındaki eluantlarda dibromür (3) elde edildi. Çözücü polaritesi bu noktadan itibaren artırıldı (Hekzan/EtOAc, 6/1). İTK incelemesi toplanan 300-700 mL eluantların monobromür (3) bileşimini ihtiva ettiğini gösterdi. Kolon kromatografi işlemi sonucunda 6-brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (4), %42 (0,60 g); 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3) %38 (0,75 g) verimle saf olarak izole edildi.

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (4): Beyaz katı madde, Buzdolabında katı, oda sıcaklığında koyu sarı yağmsı madde. ¹H NMR (400 MHz, CDC1₃): δ 7.10 (s, 1H), 6.37 (d, *J*₇₈= 8.3 Hz, 1H, H₇), 7.08 (d, *J*₈₇= 8.3 Hz, 1H, H₈), 3.37 (t, *J*₂₃ = 5.6 Hz, 1H, H₂), 2.77 (t, *J*₄₃ = 6.3 Hz, 1H, H₄), 1.93 (m, 1H, H₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDC1₃): δ 143.8 (q), 131.9, 129.4, 123.4 (q), 115.6 (q), 108.6 (q), 41.8, 26.9, 21.7.

6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3): Buzdolabında katı, oda sıcaklığında açık sarı yağmsı madde. ¹H NMR (400 MHz, CDC1₃): δ 7.29 (d, *J*₅₇ = 1.81 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*₇₅ = 1.81 Hz, 1H), 3.37 (t, *J*₂₃ = 5.49 Hz, 1H), 2.74 (t, *J*₄₃ = 6.22 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDC1₃): δ 141.0 (q), 132.0, 131.1, 124.4 (q), 108.8 (q), 107.2 (q), 42.1, 27.5, 21.5.

2.2. 6,8-Dibromokinolinin (5) Sentezi

6,8-dibromoTHQ'in (3) aromataştırılarak, kinolin türevlerine dönüştürülmesi için dibrom 5 DDQ ile muamele edildi. Benzen (100 mL) parçalara ayrılmış sodyum metali üzerinden destillenerek moleküler elekde (3 g) muhafaza edildi. DDQ'nun, (2 g; 6,35 mmol; 2,1 eq) benzendeki (30 mL) süspansiyonuna N₂ altında 6,8-dibromoTHQ (3) (0,88 g; 3,02 mmol) ilave edildi. Karışım, 80 °C sıcaklıkta 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra (İTK) çökelek kısım mavi bantlı süzgeç kağıdı ile ayrıldı. Süzüldükten sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 0,78 g bakiye ham ürün flash silica gel (5 g) kolonunda hekzan/ EtOAc (15/1) çözücü karışımı ile süzüldü. Ürün, hekzan/ EtOAc (4/1) çözücü karışımından kristallendirildi. Beyaz iğne kristaller elde edildi. ¹H-NMR (400 MHz) spektrum ve İTK (Rf: 0,65; hekzan/EtOAc, 7/1) incelemesi saf ürünü gösterdi. (Verim: %90). Beyaz iğne kristal, E.N.: 99-100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDC1₃): δ 9.04 (dd, *J*₂₃= 4.2 Hz, *J*₂₄= 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*₇₅=2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J*₄₃ = 8.3 Hz, *J*₄₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*₅₇= 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*₃₄=8.3 Hz, *J*₃₂=4.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDC1₃): δ 151.5, 144.1(q), 135.9, 135.7 (q), 130.1 (q), 129.7, 125.9 (q), 122.7, 119.9.

2.3. 6,8-Bis(metiltiyo)kinolin (3) Sentezi

6,8-Dibromokinolin'in (5) (0,3 g; 1,04 mmol; 1 eq) Na üzerinden destillenmiş THF'de (20 mL) alevde ve vakumda kurutulmuş musluklu balonda çözüldü. Reaksiyon balonu azot atmosferi altında kuru buz-aseton karışımı ile -78 °C'ye soğutuldu. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına, aynı sıcaklıkta n-BuLi (1,59 M; %15'lik hekzan çözeltisinde) çözeltisinden (2,18 mmol; 1,36 mL; 2.1 eq) şırınga ile ilave edildi (5 dakika). Sarı renkten kırmızı renge dönüşen karışıma 1,5 saat sonra, S₂(CH₃)₂ (1,96 mL; 2,08 mmol; 2,1 eq) THF'deki (5 mL) çözeltisi damlatıldı. -78 °C sıcaklıkta 2 saat karıştırıldıktan sonra karışımın kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi (1 saat) sağlandı. Sonra ortama damıtık su (30 mL) verildi ve karışım dietiler (20 mL × 3) ile ekstrakte edildi. Organik faz (20 mL × 2) su ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kısa bir silica jel (5 g) kolonundan süzüldü, çözücüsü uzaklaştırılarak 230 mg ham ürün elde edildi. Ham ürün etilasetat (2 mL) ile çözülerek hekzan (3 mL) eklendi ve derin dondurucuda (-24 °C) kristallenmeye bırakıldı. İki gün sonra kristallendiği görüldü. 180 mg (verim: %78) kristal ürün elde edildi. Erime noktası: 92-94 °C bulundu (Rf: 0.55; hekzan). Açık sarı katı. ¹H NMR (400 MHz, CDC1₃): δ 8.83 (dd, *J*₂₃ = 4.4 Hz, *J*₂₄ = 1.6 Hz, 1H, H-2), 8.00 (dd, *J*₄₂ = 1.6 Hz, *J*₄₃ = 8.4 Hz, 1H, H-4), 7.40 (dd, *J*₃₂ = 4.4 Hz, *J*₃₄ = 8.4

H_z, 1H, H-3), 7.24 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 2.59 (s, 3H, SCH₃), 2.57 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.2, 143.8, 140.6, 137.8, 135.0, 128.4, 122.2, 122.0, 118.0, 15.6, 14.3

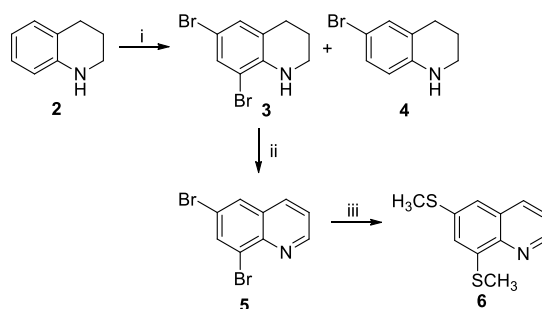
2.3. Teorik NMR Hesaplamaları

6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**3**), 6,8-dibromokinolin (**5**) ve 6,8-bis(metil)tiyo)kinolin (**6**) moleküllerinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektral verileri deneysel ve teorik olarak bilgisayar ortamında Becke tipi 3-parametrelili Yoğunluk Fonksiyon Teorisi ve Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi setleri kullanılarak incelenmiştir. Çalışmada öncelikle bileşikler DFT/631G(d) ve HF/631G(d) metoduna göre optimize edilmiştir. Optimize işleminden sonra ¹H ve ¹³C-NMR isotropik kayma değerleri Gaussian G09W paket programı kullanılarak GIAO metoduna göre hesaplanmıştır. Teorik olarak bulunan değerler B3LYP ve HF metodlarının 631G(d) temel seti kullanılarak gaz fazında hesaplanmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

Bu çalışmada, literatürde rapor edilen [4-6, 10] yöntemle 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6-BrTHQ, **4**) ve 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6,8-DiBrTHQ, **3**) sentezlenmiştir. Ucuz ve ticari başlangıç maddesi olan 1,2,3,4-tetrahidrokinolin CHCl₃ içinde oda sıcaklığında moleküler bromla (1.35 eq) muamele edilerek 6-BrTHQ ve 6,8-DiBrTHQ karışımı elde edilmiştir. ¹H NMR sonuçları bu iki molekülün sırasıyla %45 ve %55 oranlarında oluştuğunu göstermiştir. Karışım kolay ve basit kromatografik yöntemle **2** ve **3** bileşiği sırasıyla %42 ve %38 izole verimlerde elde edildi (Şema 1).

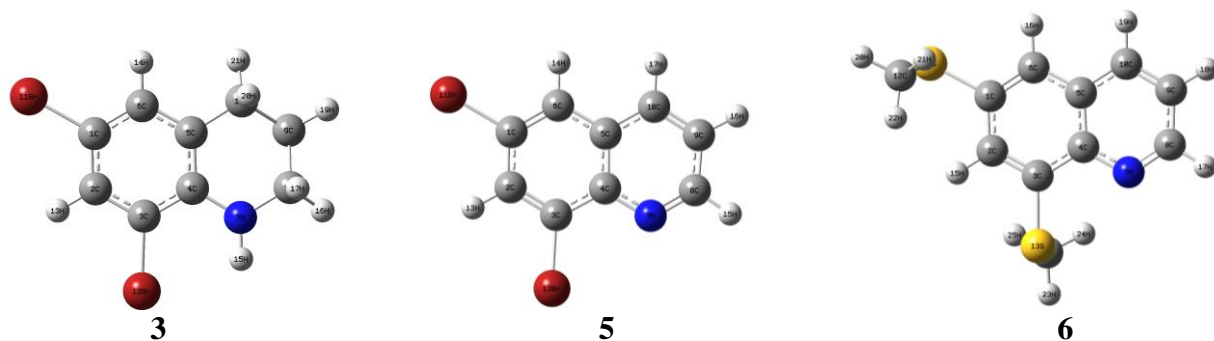
6,8-DiBrTHQ (**3**) bileşiği, benzen çözücüsü içinde DDQ reaktifi ile 3 saatlik bir periyotta muamele edilerek %92 verimle 6,8-dibromokinoline (6,8-DibromoQ, **5**) dönüştürüldü (Şema 1).



Şema 1. 1,2,3,4-Tetrahidrokinolin'den (**2**) bromokinolinlerin (**3-5**) eldesi ve 6,8-bis(tiyometil)kinolin (**6**) sentezi. Reaktifler ve şartlar. i) Br₂ (1.35 eq), oda sıcaklığı, 35 dakika; ii) DDQ (2.1 eq), benzen, 80 °C, 3 saat; iii) a) *n*-BuLi (2.1 eq), THF, -78 °C, 1.5 saat, b) S₂(CH₃)₂ (2.1 eq), THF, -78 °C, 2 saat.

Bromokinolinlerin farklı bileşiklerin eldesinde önemli başlangıç maddeleri olduğunu göstermek amacıyla, 6,8-DibromoTHQ (**3**) metal halojen değişim reaksiyonu uygulandı. Öncelikle 6,8-DiBrTHQ (**3**) THF içinde -78 °C'de *n*-BuLi ile muamele edildi ve akabinde S₂(CH₃)₂ elektrofili etkileştirildi. Bu reaksiyonda %78'lik bir ortalama verimle 6,8-bis(tiyometil)kinolin (**6**) elde edildi. Brom atomlarının tiyometil (SCH₃) grupları ile yer değiştirdiğini ve **6** nolu bileşiğin

oluşturduğunu ^1H NMR spektrumundaki 2 adet tiyometil sinyalleri teyid etmiştir.



Şekil 2. 6,8-Dibromotetrahidrokinolin (**3**), 6,8-Dibromokinolin (**5**) ve 6,8-Bis(tiyometil)kinolin'in (**6**) optimize edilmiş yapıları (Gauss View Görünümü)

Tablo 1. 6,8-Dibromotetrahidrokinolin (**3**), 6,8-Dibromokinolin (**5**) ve 6,8-Bis(tiyometil)kinolin'in (**6**) Deneysel ve Teorik Kimyasal Kayma Değerlerinin (δ , ppm) Karşılaştırılması

C/H	6,8-DiBrTHQ			6,8-DiBrQ		
	Deneysel	Teorik (B3LYP)	Teorik (HF)	Deneysel	Teorik (B3LYP)	Teorik (HF)
C-2	42.1	38.8	56.3	151.5	138.7	156.2
C-3	21.5	18.2	35.8	119.9	111.7	129.2
C-4	27.5	23.7	41.2	135.9	125.3	142.8
C-5	131.1	121.0	138.5	122.7	121.8	139.4
C-6	124.4	108.8	126.3	125.9	125.2	142.7
C-7	132.0	122.3	139.8	129.7	124.8	142.3
C-8	108.8	110.8	128.3	135.7	128.3	145.8
C-9	141.0	128.3	145.8	144.1	132.1	149.7
C-10	107.2	110.8	128.3	130.1	116.3	133.8
H-1 (NH)	4.45	6.29	7.00	-	-	-
H-2	3.37	4.24	4.95	9.04	9.71	10.42
H-3	1.90	2.60-2.77	3.31-3.48	7.50	8.32	9.04
H-4	2.74	3.43-3.61	4.41-4.32	8.04	8.89	9.61
H-5	7.29	7.66	8.37	7.97	8.65	9.36
H-7	6.96	7.81	8.53	8.16	8.75	9.47

Tablo 1. 6,8-Dibromotetrahidrokinolin (**3**), 6,8-Dibromokinolin (**5**) ve 6,8-Bis(tiyometil)kinolin'in (**6**) Deneysel ve Teorik Kimyasal Kayma Değerlerinin (δ , ppm) Karşılaştırılması (Devamı)

6,8-Bis(tiyometil)kinolin			
C/H	Deneysel	Teorik (B3LYP)	Teorik (HF)
C-2	148.2	138.4	155.6
C-3	118.0	109.9	127.5
C-4	135.0	126.8	144.4
C-5	122.0	124.4	141.9
C-6	137.8	129.8	147.4
C-7	122.2	130.1	147.8
C-8	140.6	131.9	149.4
C-9	143.8	132.8	150.4
C-10	128.4	117.0	144.4
C-SCH ₃	14.3/15.6	20.3	37.8

H-2	8.83	9.74	10.46
H-3	7.40	8.25	8.97
H-4	8.00	8.90	9.62
H-5	7.22	8.85	9.56
H-7	7.24	9.18	9.89
H-SCH ₃	2.57/2.59	3.01/3.10/3.22/3.49	3.73/3.82/3.93/4.21

6,8-DiBrTHQ (**3**), 6,8-DiBrQ (**5**) ve 6,8-bis(tiyometil)kinolin (**6**) gaz fazında proton ve karbon NMR değerleri DFT ve HF yöntemlerine göre teorik olarak hesaplanmıştır ve Tablo 1’de verilen bu değerlerle deneysel NMR değerleri karşılaştırma yapılmıştır. Tablo 1’deki teorik ¹H NMR değerleri ¹³C NMR değerlerine göre deneysel verilerle karşılaştırıldığında daha fazla sapma gösterdiği belirlenmiştir. 6,8-DiBrTHQ (**3**) molekülünün ¹H NMR değerleri, DFT yöntemine göre hesaplanan verilerin deneysel verilerden 0.37-0.87 ppm aralığında daha aşağı alana kayma gösterirken HF yöntemine göre ise 1.08-1.67 ppm aralığında daha aşağı alana kayma gösterdiği belirlenmiştir. Bu molekülün (**3**) ¹³C NMR değerleri ise DFT yöntemine göre 2-12.7 ppm sapma gösterirken HF yöntemine göre ise 1.9-21.1 ppm sapma göstermiştir.

6,8-DiBrQ’in (**5**) ¹H NMR değerleri DFT yöntemindeki teorik değerler 0.59-0.85 ppm sapma ile uyum göstermekte iken HF teorik değerleri 1.31-1.57 ppm aşağı alana kaymıştır. Bu molekülün ¹³C NMR ise DFT ve HF yöntemlerinden elde edilen kimyasal kayma değerleri sırasıyla 0.7-13.8 ve 3.7-16.3 ppm sapma göstermiştir.

6,8-bis(tiyometil)kinolin (**6**) ¹H NMR değerleri DFT yöntemindeki teorik değerler 0.90-1.94 ppm sapma ile uyum göstermekte iken HF teorik değerleri 1.34-2.34 ppm aşağı alana kaymıştır. Bu molekülün ¹³C NMR ise DFT ve HF yöntemlerinden elde edilen kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.24-16.0 ve 6.0-25.6 ppm sapma göstermiştir (Tablo 1).

Organik moleküllerin ¹H ve ¹³C NMR değerleri yapı karakterizasyonu için çok önemli bir yeri vardır. DFT ve HF kuantum mekanik hesaplamaları yöntemi ile ¹H ve ¹³C NMR değerler, deneysel olarak elde edilen gerçek değerlerin moleküllerdeki proton ve karbon atomlarının konumlarını belirlemek için kullanılmaktadır. Deneysel olarak elde edilen NMR spektrumlarında moleküllerin proton ve karbon konumlarının belirlenmesi için teorik veriler önemli bilgiler vermektedir. Bu çalışmada gaz fazında elde edilen değerlerden DFT yönteminden elde edilen verilerin deneysel değerlerle daha uyum içinde oldukları belirlenmiştir (Tablo 1). Ayrıca proton ve karbon verilerinin hangi konumlardaki proton ve karbonlara ait olduklarını belirlemek için ayrıca deneysel olarak ileri 2D NMR (HETCOR, HMBC, Selective TOCSY, APT, vb) teknikleri kullanarak teyit edilmesi moleküllerin yapılarının belirlenmesi için önemlidir.

4. Sonuçlar

Sonuç olarak, gaz fazında DFT yönteminde hesaplanan değerler deneysel değerlerle ortalama bir uyum göstermiştir. Bu hesapmalalarda çözücü etkisinin göz önünde bulundurulduğunda deneysel veriler daha yakın değerlerin bulunabileceği ve sapmanın çok daha az olacağı düşünülmektedir. Moleküllerin NMR verileri CDCl₃ çözücüsünde alınmıştır bu sebeple teorik hesaplamalarda daha gerçekçi veriler elde etmek için çözücü etkisi mutlaka bulundurulmalıdır.

Teşekkür

Bu bildirinin sunulması için maddi olarak destek veren Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna (Proje No: 2016/001) teşekkür ederiz.

References

- [1] Manske RHF, Kukla M, The Skraup Synthesis of Quinolines. *Org. React.* 1953; 7:59.
- [2] Cheng CC, Yan SJ, The Friedländer Synthesis of Quinolines. *Org. React.* 1982; 28:37.
- [3] Bergstrom FW, Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline and Isoquinoline, *Chem. Rev.* 1944; 35:77-277.
- [4] Sahin A, Cakmak O, Demirtas I, Ökten S, Tutar A. Efficient and selective synthesis of quinoline derivatives. *Tetrahedron* 2008; 64:10068-10074.
- [5] Ökten S, Çakmak O. Synthesis of novel cyano quinoline derivatives, *Tetrahedron Letters* 2015; 56:5337–5340.
- [6] Ökten S, Çakmak O, Erenler R, Tekin Ş, Yüce Ö. Simple and convenient preparation of novel 6,8-disubstituted quinoline derivatives and their promising anticancer activities. *Turk J Chem* 2013; 37:896-908.
- [7] Eisch, J. J. Aza-Aromatic Substitution. I. The Selective Bromination of the Quinoline Nucleus. *J. Org. Chem.* 1962; 27:1318-1323.
- [8] Butler JL, Gordon MA. Reinvestigation of known bromination reaction of quinoline. *J Heterocyclic Chem.* 1975; 12:1015-1020.
- [9] Kress JT, Costantino SM. Selective Bromination in Nitrobenzene. A convenient synthesis of 3-bromoquinoline, 4-bromoisoquinoline and 4-phenyl-5-bromopyrimidine. *J. Heterocyclic Chem.*, 1973;10:409-410.
- [10] Ökten S, Eyigün D, Çakmak O, Synthesis of brominated quinolines. *Sigma J. Eng. Nat. Sci.* 2015; 33:8–15.
- [11] Lodewyk MW, Siebert M R, Tantillo D. Computational prediction of ¹H and ¹³C chemical shifts: a useful tool for natural product, mechanistic and synthetic organic chemistry *J. Chem. Rev.* 2012, 112:1839–1862.
- [12] Chelmecka E, Pasterny K, Gawlik-Jędrzyśiak M, Szeja W, Wrzalik R, Quantum mechanical calculations and experimental NMR studies of esterified methyl- α -D-galactopyranoside derivatives. *Polish J. of Environ. Stud.* 2006, 15:126-129.
- [13] Semenov VA, Samultsev DO, Rulev AY, Krivdin LB, Theoretical and experimental ¹⁵N NMR study of enamine–imine tautomerism of 4-trifluoromethyl[b]benzo-1,4-diazepine system, *Magn. Reson. Chem.* 2015, 53:1031–1034.