

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ 1,2,3,4-TETRAHİDRO PİRİMİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Adem RÜZGAR
DANIŞMAN: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ 1,2,3,4-TETRAHİDRO PİRİMİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Adem RÜZGAR

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **FDK-2016-5204 No**'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya (Organik Kimya) Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Esvet AKBAŞ danışmanlığında, Adem RÜZGAR tarafından sunulan “Yeni 1,2,3,4-Tetrahidro Pirimidin Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 10/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Hakan DAL

Üye: Prof. Dr. Serap BEŞLİ

Üye: Prof. Dr. Hasan GENÇ

Üye: Prof. Dr. Arif KIVRAK

Üye: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

İmza:

İmza:

İmza:

İmza:

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 21/06/2019 tarih ve 2019/33...I sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Suat GENSOY
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Adem RÜZGAR



ÖZET

YENİ 1,2,3,4-TETRAHİDRO PİRİMİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

RÜZGAR, Adem
Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ
Haziran 2019, 225 sayfa

Bu çalışmada özel isimli multikomponent reaksiyonlarından olan Biginelli reaksiyonu ile çeşitli okso ve tiyoksopirimidin türevleri sentezlendi. Üç bileşenli sentez yöntemi kullanılarak dibenzoil metan üre ve tiyoüre ile birlikte; 4-triflorometil benzaldehit, 4-triflorometoksibenzaldehit ve 3,5-dimetoksibenzaldehit tepkimeye sokularak farklı okso ve tiyoksopirimidin türevleri sentezlendi. Bu sentezlerde HCl, MIL-101, MIL-101-SO₃ bileşikleri katalizör olarak kullanıldı. Ayrıca sentez çalışmalarının bir kısmı; daha sağlıklı, daha ekonomik ve daha çevreci sentez tepkimeleri gerçekleştirebilmek amacıyla sulu ortamda ve mikrodalga reaktör kullanılarak gerçekleştirildi. Bu bileşiklerden 5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A2) bileşiğinin ileri kademe reaksiyonları araştırıldı. 5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiğinin dietil-2-bromomalonat ile reaksiyonu sonucu özel isimli reaksiyonlar sınıfından olan ve literatürde Eschenmoser sülfür ayrılma/daralma reaksiyonu olarak bilinen tepkime başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Tepkime sonucu 5-benzoil-4-(4-triflorometilfenil)-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(dietil-2-en-malonat) pirimidin (A10) bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR, ¹H ve ¹³C NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı. Ayrıca A1, A2, A7 ve A8 bileşiklerinin tek kristal X-ray analizi yapıldı.

Anahtar kelimeler: Biginelli, Katalizör, Mikrodalga, Multikomponent, Pirimidin, Yeşil kimya



ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW 1,2,3,4-TETRAHYDRO PYRIMIDINE DERIVATIVE COMPOUNDS

RÜZGAR, Adem

Ph. D. Thesis, Chemistry Science

Supervisor: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

June 2019, 225 Pages

In this study, various oxo and thioxopyrimidine derivatives were synthesized by using Biginelli reaction named multicomponent reaction. Synthesis studies with dibenzoyl methane urea and thiourea; Different pyrimidine derivatives were synthesized by reaction with 4-trifluoromethyl benzaldehyde, 4-trifluoromethoxybenzaldehyde, 3,5-dimethoxybenzaldehyde. Different catalysts such as HCl, MIL-101, MIL-101-SO₃ were used in the studies. In addition, some of the synthesis studies were carried out in an aqueous environment and using a microwave reactor in order to achieve healthier, more economical and more environmentally friendly synthesis reactions. Advanced reactions of 5-benzoyl-6-phenyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxopyrimidine (A2) compound synthesized as starting material. In addition, the reaction of 5-benzoyl-6-phenyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxopyrimidine with diethyl-2-bromomalonate, the reaction known as the contraction reaction was carried out successfully. The reaction yielded 5-benzoyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-(diethyl-2-en-malonate) pyrimidine (A10). The structures of the obtained compounds were elucidated using spectroscopic methods such as elemental analysis, IR, ¹H and ¹³C NMR. In addition, single crystal X-ray analysis of A1, A2, A7 and A8 compounds was performed.

Keywords: Biginelli, Catalyst, Microwave, Multicomponent, Pyrimidine, Green chemistry



ÖN SÖZ

Önceden test edilmiş moleküler yapı-farmakolojik aktivite çalışmaları incelendiğinde kükürt, oksijen ve azot gibi hetero atom bulunduran halkalı sistemler ile bunların süstitüe türevlerinin birçoğunun ilaç sektöründe ve tıpta son derece yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Yukarıda değinilen hetero atom bulunduran halkalı sistemlerin en önemlilerinden olan pirimidin ve pirimidin türevleri de potansiyel ilaç etken maddeleri olarak değerlendirildiğinden bu bileşiklerin sentez yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar çok büyük bir önem taşımaktadır. Pirimidin ve türevlerinin sentezlenmesi için oldukça farklı yöntemler denenmiştir. Son yıllarda multikomponent siklokondenzasyon reaksiyonlarından olan Biginelli reaksiyonu hem ekonomik oluşu hem de yüksek verim oranları nedeniyle diğer sentez yöntemlerine göre daha öne çıkmış ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır.

Yapılan tez çalışmasında; farklı katalizör, çözücü ve sıcaklık şartlarında Biginelli reaksiyonu ile pirimidin türevi bileşiklerinin sentezi ve ileri kademe reaksiyonlarının araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca elde edilen bileşiklerin farklı ortamlardaki verimleri karşılaştırılmış ve bu bileşiklerin biyolojik özellikleri incelenmiştir.

Hem bilimsel hem de sektörel anlamda böylesine önem taşıyan bir konuyu bana doktora tez çalışması olarak öneren ve çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübeleriyle bana her türlü desteği sağlayan danışman hocam, sayın Prof. Dr. Esvet AKBAŞ'a sonsuz teşekkürleri bir borç bilirim.

Tez izleme komitemde ve tez savunma jürimde yer alan çok değerli hocalarım, sayın Prof. Dr. Hasan GENÇ, sayın Prof. Dr. Arif KIVRAK'a katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Sentezlediğimiz maddelerin X-ray analizlerini yaparak yapılarının kesin olarak aydınlatılmasını sağlayan sayın Prof. Dr. Ertan ŞAHİN hocama emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Çalışmada kullanılan katalizörlerle ilgili her türlü desteği sağlayan sayın Prof. Dr. Mehmet ZAHMAKIRAN hocama ve ekibine çok teşekkür ederim.

Elde ettiğimiz yeni bileşiklerin biyolojik çalışmalarını yapan sayın Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN ve Doç. Dr. Şükrü ÖNALAN hocama çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamızı FDK-2016-5204 No'lu proje olarak destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP) teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım sırasında yardımlarını ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Erdem ERGAN, Öğr. Gör. Yaşar KARATAŞ ve Öğr. Gör. Okan Yeler'e teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili anneme, benim üzerimdeki hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim babama, desteklerini her zaman hissettiğim kardeşlerime ve tez çalışmalarım esnasında her zaman destek olan, hoşgörü ve sabır gösteren eşime şükranlarımı sunarım.

2019

Adem RÜZGAR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	3
2.1. Genel Bilgiler	3
2.2. Pirimidinlerin Kimyasal Özellikleri	19
2.2.1. Yükseltgenme reaksiyonları	20
2.2.2. İndirgenme tepkimeleri	22
2.2.3. Alkilasyon, açilasyon ve süstitüsyon reaksiyonları	23
2.2.4. Halka çevrilmeleri, halkanın büyüyüp küçülmesi	28
2.3. Pirimidinlerin Sentez Yöntemleri	32
2.4. Multikomponent Reaksiyonlar	50
2.4.1. Multikomponent reaksiyonların sınıflandırılması	60
2.4.2. Doğal ürün sentezlerinde kullanılan multikomponent reaksiyonlar	61
2.4.3. Biginelli Reaksiyonu	64
3. MATERYAL VE YÖNTEM	77
3.1. Materyal	77
3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler	77
3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar	78
3.2. Yöntem	78
3.2.1. MIL-101	80
3.2.2. Katalizör olarak HCl'nin kullanılması	83
3.2.3. Sulu ortamda yapılan çalışma	83
3.3. Deneysel Çalışmalar	84
3.3.1. 3,5-Difenil-1H-pirazol (A1)	84

	Sayfa
3.3.2. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A2).....	90
3.3.2. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A3).....	97
3.3.4. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A4).....	103
3.3.5. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A5).....	108
3.3.7. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A7)	118
3.3.8. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A8)	123
3.3.9. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A9)	125
3.3.10. 5-Benzoil-4-(4-Triflorometilfenil)-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(dietyl-2-en-malonat) pirimidin (A10).....	129
3.3.11. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-triflorometilfenil)-6-fenil-3,4- dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonik asit (A11).....	134
3.3.12. 7-Benzoil-8-fenil-6-(4-triflorometilfenil)-4-okso-2,3-dihidro-6H-pirimido[2,3-b]tiyazin (A12)	138
3.3.13. 6-Benzoil-7-fenil -5-(4-triflorometilfenil)- 3- okso-2-hidro-2H-pirimido [3,2-a]tiyazol (A13)	142
3.3.14. 5-Benzoil-4-(4-triflorometil) fenil-3-metil-6-fenil-4H-2-metiltiyo pirimidin (A14).....	145
4. BULGULAR.....	149
4.1. Sentezlenen Bileşikler	149
4.1.1. 3,5-Difenil-1H-pirazol (A1)	149
4.1.2. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A2).....	150
4.1.3. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A3).....	153

	Sayfa
4.1.4. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A4).....	154
4.1.5. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A5).....	155
4.1.6. 5-Benzoil-4-(3,5-dimetoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (A6).....	157
4.1.7. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A7)	158
4.1.8. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A8)	159
4.1.9. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A9)	160
4.1.10. 5-Benzoil-4-(4-Triflorometilfenil)-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(dietil-2-en-malonat) pirimidin (A10).....	161
4.1.11. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-triflorometilfenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonik asit (A11).....	163
4.1.12. 7-Benzoil-8-fenil-6-(4-triflorometilfenil)-4-okso-2,3-dihidro-6H-pirimido[2,3-b]tiyazin (A12).	164
4.1.13. 6-Benzoil-7-fenil -5-(4-triflorometilfenil)- 3- okso-2-hidro-2H-pirimido [3,2 a]tiyazol (A13).....	165
4.1.14. 5-Benzoil-4-(4-triflorometil) fenil-3-metil-6-fenil-4H-2-metilltiyo pirimidin (A14).....	166
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	167
5.1. Sentez Çalışmaları	167
5.2. Biyolojik Aktivitelerin Belirlenmesi	179
5.2.1. Antimikrobiyal çalışma	180
5.2.2. İnvitro sitotoksik çalışma	183
KAYNAKLAR	185
ÖZ GEÇMİŞ.....	193

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Biginelli tepkimelerinde yıllara göre kullanılan katalizörler	72
Çizelge 3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	77
Çizelge 3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler (devam).....	78
Çizelge 5.1. Bakterilerin özellikleri.....	181
Çizelge 5.2. İncelenen maddenin sitotoksik özellikleri.....	184





ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Pirimidin halkasının yapı iskeleti.	3
Şekil 2.2. Pirimidin bileşiğinin yapı izomerleri.	4
Şekil 2.3. Pirimidin halkasında meydana gelen rezonans.	4
Şekil 2.4. Temel nükleotitlerin iskelet gösterimi.	5
Şekil 2.5. Temel pürin ve pirimidin bazları.	6
Şekil 2.6. Temel nükleositlerden biri olan adenozinin yapısı.	7
Şekil 2.7. Pirimidopirimidinlerin izomerleri.	7
Şekil 2.8. İlaç etken maddesi olarak kullanılan bazı pirimidin türevleri.	8
Şekil 2.9. Setoperonun molekül yapısı.	8
Şekil 2.10. Anti vzv makromolekülü.	9
Şekil 2.11. Tegafur ve tiyoguaninin molekül yapısı.	9
Şekil 2.12. Proguazon, floriguazon ve triptanthrin bileşiklerinin molekül yapıları.	10
Şekil 2.13. Desai ve arkadaşlarının sentezlediği pirimidin türevi.	10
Şekil 2.14. Oratik asidin molekül yapısı.	11
Şekil 2.15. Asiklovirin molekül yapısı.	11
Şekil 2.16. Berger ve arkadaşları tarafından incelenen pirimidin türevi.	12
Şekil 2.17. Aronixil ve thonzilamin bileşiklerinin molekül yapıları.	12
Şekil 2.18. Maeda ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevleri.	13
Şekil 2.19. Gangjee ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevleri.	13
Şekil 2.20. Biyolojik olarak aktif olan bazı tiyenopirimidinler.	14
Şekil 2.21. İlaç etken maddesi olarak kullanılan diazin türevleri.	14
Şekil 2.22. B-1 vitaminin yapısı.	15
Şekil 2.23. Sülfadiazinin molekül yapısı.	15

Şekil	Sayfa
Şekil 2.24. Primetaminin molekül yapısı.	16
Şekil 2.25. Veronalın molekül yapısı.	16
Şekil 2.26. Luminal bileşiğinin molekül yapısı.	17
Şekil 2.27. Deshmukh ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevi.	17
Şekil 2.28. Bernier ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevi.	18
Şekil 2.29. Sanghvi ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevi.	18
Şekil 2.30. İlaç etken maddesi olarak kullanılan makromolekül.	19
Şekil 2.31. Pirimidin türevlerinin oksidasyonu.	20
Şekil 2.32. Pirimidin türevlerinin yükseltgenmesi.	21
Şekil 2.33. Halopirimidinlerin sentezlenmesi.	21
Şekil 2.34. Kappe ve Roschger tarafından yapılan çalışma.	22
Şekil 2.35. Folkers ve Johnson 1934 tarafından yapılan çalışma.	23
Şekil 2.36. Atwal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	23
Şekil 2.37. Kappe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	24
Şekil 2.38. Kappe ve Roschger tarafından yapılan çalışma.	25
Şekil 2.39. Zigeuner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	25
Şekil 2.40. Aminopirimidilerin sentezi.	26
Şekil 2.41. Zigeuner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	27
Şekil 2.42. Zigeuner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	27
Şekil 2.43. Pirimidin türevlerinin asit katalizli halka çevrilmeleri.	28
Şekil 2.44. Furo pirimidinlerin sentezi.	29
Şekil 2.45. Furo pirimidinlerin sentezi.	30
Şekil 2.46. Pirolopirimidinlerin sentezi.	30
Şekil 2.47. Pirolopirimidinin sentezi.	31

Şekil	Sayfa
Şekil 2.48. Polisiklik sistemlerin sentezi.....	31
Şekil 2.49. Brugnatelli tarafından yapılan çalışma.....	32
Şekil 2.50. Frankland ve Kolbe tarafından yapılan çalışma.....	32
Şekil 2.51.Pirimidin türevi bileşiklerin sentezi.	33
Şekil 2.52. Roblin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.....	33
Şekil 2.53. Sprague ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	34
Şekil 2.54. Vanallan ve West tarafından yapılan çalışma.	34
Şekil 2.55. Campaigne ve Ellis tarafından yapılan çalışma.	35
Şekil 2.56. Wendelin tarafından yapılan çalışma.	35
Şekil 2.57. Bagley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	36
Şekil 2.58. Nishiwaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	36
Şekil 2.59. Devi ve Bhuyan tarafından yapılan çalışma.....	37
Şekil 2.60. Shaker tarafından yapılan çalışma.....	37
Şekil 2.61. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	38
Şekil 2.62. Trivedi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.....	38
Şekil 2.63. Aghayan-mirza ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.....	39
Şekil 2.64. Sherif ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.....	40
Şekil 2.65. Dai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.....	40
Şekil 2.66. Aswin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	41
Şekil 2.67. Itoh ve Ishikawa tarafından yapılan çalışma (Itoh ve Ishikawa, 1989).....	42
Şekil 2.68. Reddy ve Nagaraj tarafından yapılan çalışma (Reddy ve Nagaraj, 2007). ..	42
Şekil 2.69. Bolte ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Bolte ve ark., 1982)....	42
Şekil 2.70. Sarıkaya tarafından yapılan çalışma (Sarıkaya, 2008).	43
Şekil 2.71. Lam ve Pridgen tarafından yapılan çalışma (Lam ve Pridgen,1986).....	43

Şekil	Sayfa
Şekil 2.72. Pflaiderer ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Pflaiderer ve ark., 1966).....	43
Şekil 2.73. Azizian ve Mohammadizadeh tarafından yapılan çalışma (Azizian ve Mohammadizadeh, 2006).	44
Şekil 2.74. Minnemeyer ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Minnemeyer ve ark., 1961).....	44
Şekil 2.75. Kawahara ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Kawahara ve ark.,1985).....	44
Şekil 2.76. Rakhimov ve Titova tarafından yapılan çalışma (Rakhimov ve Titova, 2005).....	45
Şekil 2.77. Liu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışma (Liu ve ark., 2007). .	45
Şekil 2.78. Masevicius ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Masevicius ve ark., 2009).....	45
Şekil 2.79. Rose ve Tuey tarafından yapılan çalışma (Rose ve Tuey, 1946).....	46
Şekil 2.80. Altenbach ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Altenbach ve ark.,2008).....	46
Şekil 2.81. Maggiolo ve Phillips tarafından yapılan çalışma (Maggiolo ve Phillips, 1951).....	46
Şekil 2.82. Charles ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma (Charles ve ark., 1945). 47	
Şekil 2.83. Dymicky ve Caldwell tarafından yapılan çalışma (Dymicky ve Caldwell, 1962).....	47
Şekil 2.84. Matsumoto ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Matsumoto ve ark.,1980).....	47
Şekil 2.85. Koemtjopoulou tarafından yapılan çalışma (Koemtjopoulou, 1986).....	48
Şekil 2.86. Pendergast ve Nhall tarafından yapılan çalışma (Pendergast ve Nhall, 1986).	48
Şekil 2.87. Hurd ve Hayao tarafından yapılan çalışma (Hurd ve Hayao, 1955).	48
Şekil 2.88. Angier ve Curran tarafından yapılan çalışma (Angier ve Curran, 1961). ...	49
Şekil 2.89. Eynde ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma (Eynde ve ark., 2001). ...	49

Şekil	Sayfa
Şekil 2.90. Klasik ve multikomponent reaksiyonlar (Stribing ve ark., 2005).	51
Şekil 2.91. İdeal sentez.	52
Şekil 2.92. Önemli Multikomponent reaksiyonların kronolojik sıralaması.	53
Şekil 2.93. Strecker tarafından 1850 yılında yapılan çalışma.	54
Şekil 2.94. A. Hantzsch tarafından yapılan çalışma.	55
Şekil 2.95. Hantzsch tarafından yapılan çalışma.	55
Şekil 2.96. Mannich ve Krösche tarafından yapılan çalışma.	56
Şekil 2.97. Fluoksetinin molekül yapısı.	56
Şekil 2.98. Passerini tepkimesi.	57
Şekil 2.99. Asinger reaksiyonu.	58
Şekil 2.100. 7 farklı başlangıç maddesinin kullanıldığı multikomponent reaksiyon.	58
Şekil 2.101. Cavicchioli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.	59
Şekil 2.102. Dhawan ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma.	59
Şekil 2.103. Dhawan ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma.	59
Şekil 2.104. Bicyclomycin bileşiğinin molekül yapısı.	61
Şekil 2.105. Furanomisinin sentez tepkimesi.	62
Şekil 2.106. Berberin bileşiğinin molekül yapısı.	62
Şekil 2.107. Hidrastin bileşiğinin molekül yapısı.	62
Şekil 2.108. Crixivan bileşiğinin molekül yapısı.	63
Şekil 2.109. Saksitoksin bileşiğinin molekül yapısı.	63
Şekil 2.110. Biginelli tepkimesi.	64
Şekil 2.111. Nifedipin bileşiğinin molekül yapısı.	65
Şekil 2.112. Tepkime için önerilen mekanizma.	66
Şekil 2.113. Sweet ve Fissekis tarafından önerilen mekanizma.	67

Şekil	Sayfa
Şekil 2.114. Kappe tarafından önerilen mekanizma.....	68
Şekil 2.115. Capanec tarafından önerilen mekanizma.	69
Şekil 2.116. Biginelli tepkimesinde oluştuğu düşünülen ara ürünler ve ana ürün	71
Şekil 2.117. Biginelli tepkimelerinde kullanılan aldehitler.	73
Şekil 2.118. Biginelli tepkimelerinde kullanılan üre ve tiyoüre türevleri.	74
Şekil 2.119. Etilsetoasetat yerine kullanılan ve aktif hidrojen barındıran moleküller..	75
Şekil 2.120. Eschenmoser sülfid reaksiyonunun mekanizması (Neto ve ark., 2009).	76
Şekil 3.1. MIL-101'in oluşum süreci ve yapısı (Hong ve ark., 2009).....	81
Şekil 3.2. MIL-101'e ait sem görüntüsü (Ekinci, 2017).....	82
Şekil 3.3. A1 bileşiği.	84
Şekil 3.4. Tepkimede elde edilen ürün.	85
Şekil 3.5. A1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	86
Şekil 3.6. A1 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	87
Şekil 3.7. A1 bileşiğinin X-ray analiz sonucu-I.	88
Şekil 3.8. A1 bileşiğinin X-ray analiz sonucu-II.	89
Şekil 3.9. A1 bileşiğinin X-ray analiz sonucu-III.....	90
Şekil 3.10. A2 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	90
Şekil 3.11. MIL-101.	91
Şekil 3.12. A2 bileşiğinin IR spektrumu.	93
Şekil 3.13. A2 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	94
Şekil 3.14. A2 Bileşiğinin ¹³ C -NMR spektrumu.....	95
Şekil 3.15. A2 bileşiğinin X-ray analizi-I.....	96
Şekil 3.16. A2 bileşiğinin X-ray analizi-II.	97
Şekil 3.17. A3 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	98

Şekil	Sayfa
Şekil 3.18. A3 bileşiğinin IR spektrumu.	100
Şekil 3.19. A3 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	101
Şekil 3.20. A3 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	102
Şekil 3.21. A4 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	103
Şekil 3.22. A4 bileşiğinin IR spektrumu.	105
Şekil 3.23. A4 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	106
Şekil 3.24. A4 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	107
Şekil 3.25. A5 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	108
Şekil 3.26. A5 bileşiğinin IR spektrumu.	110
Şekil 3.27. A5 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	111
Şekil 3.28. A5 bileşiğinin ¹³ C -NMR spektrumu.	112
Şekil 3.29. A6 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	113
Şekil 3.30. A6 bileşiğinin IR spektrumu.	115
Şekil 3.31. A6 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	116
Şekil 3.32. A6 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	117
Şekil 3.33. A7 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	118
Şekil 3.34. A7 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	120
Şekil 3.35. A7 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	121
Şekil 3.36. A7 bileşiğinin X-ray analizi-I.....	122
Şekil 3.37. A7 bileşiğinin x-ray analizi-II.	123
Şekil 3.38. A8 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	123
Şekil 3.39. A8 bileşiğinin X-ray analizi.	124
Şekil 3.40. A9 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	125
Şekil 3.41. A9 bileşiğinin IR spektrumu.	126

Şekil	Sayfa
Şekil 3.42. A9 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.	127
Şekil 3.43. A9 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.	128
Şekil 3.44. A10 bileşiğinin sentez tepkimesi.	129
Şekil 3.45. A10 bileşiğinin IR spektrumu.	131
Şekil 3.46. A10 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	132
Şekil 3.47. A10 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	133
Şekil 3.48. A11 bileşiğinin sentez tepkimesi.	134
Şekil 3.49. A11 bileşiğinin IR spektrumu.	135
Şekil 3.50. A11 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	136
Şekil 3.51. A11 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	137
Şekil 3.52 . A12 bileşiğinin sentez tepkimesi.	138
Şekil 3.53. A12 bileşiğinin IR spektrumu.	139
Şekil 3.54. A12 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	140
Şekil 3.55. A12 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	141
Şekil 3.56. A13 bileşiğinin sentez tepkimesi.	142
Şekil 3.57. A13 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	143
Şekil 3.58. A13 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	144
Şekil 3.59. A14 bileşiğinin sentez tepkimesi.	145
Şekil 3.60. A14 bileşiğinin IR spektrumu.	146
Şekil 3.61. A14 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	147
Şekil 3.62. A14 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	148
Şekil 4.1. A1 bileşiğinin molekül yapısı.	149
Şekil 4.2. A1 bileşiğinin X-ray analizi.	150
Şekil 4.3. A2 bileşiğinin molekül yapısı.	150

Şekil	Sayfa
Şekil 4.4. A2 bileşiğinin X-ray analizi.	152
Şekil 4.5. A3 bileşiğinin molekül yapısı.	153
Şekil 4.6. A4 bileşiğinin molekül yapısı.	154
Şekil 4.7. A5 bileşiğinin molekül yapısı.	155
Şekil 4.8. A6 bileşiğinin molekül yapısı.	157
Şekil 4.9. A7 bileşiğinin molekül yapısı.	158
Şekil 4.10. A7 bileşiğinin X-ray analizi.	159
Şekil 4.11. A8 bileşiğinin molekül yapısı.	159
Şekil 4.12. A8 bileşiğinin X-ray analizi.	160
Şekil 4.13. A9 bileşiğinin molekül yapısı.	160
Şekil 4.14. A10 bileşiğinin molekül yapısı.....	162
Şekil 4.15. A11 bileşiğinin molekül yapısı.....	163
Şekil 4.16. A12 bileşiğinin molekül yapısı.....	164
Şekil 4.17. A13 bileşiğinin molekül yapısı.....	165
Şekil 4.18. A14 bileşiğinin molekül yapısı.....	166
Şekil 5.1. Tepkime sonucu elde edilen ürünler.	169
Şekil 5.2. Tepkime sonucu elde edilen pirazol türevinin X-ray analizi.	169
Şekil 5.3. Tepkime mekanizması.....	170
Şekil 5.4. A2 bileşiğinin X-ray analizi.	172
Şekil 5.5. A7 bileşiğinin X-ray analizi.	173
Şekil 5.6. A8 bileşiğinin X-ray analizi.	174
Şekil 5.7. Tepkime mekanizması.....	175
Şekil 5.8. Gerçekleşmeyen tepkimeler.	176
Şekil 5.9. Hazırlanan besiyerler.....	181

Şekil**Sayfa**

Şekil 5.10. Gelişen bakteri kolonisi..... 182

Şekil 5.11. Etken maddelerin bakteri ortamına yerleştirilmesi. 182



SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
h	Saat
L	Litre
mM	Milimolar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
°C	Santigrat Derece Sıcaklığı
µg	Mikrogram

Kısaltmalar	Açıklama
Ar	Aril
¹³C NMR	Karbon nükleer manyetik rezonans
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DHPM	Dihidropirimidin
DMF	Dimetil Formamit
DMSO-d6	Döterodimetilsülfoksit
Et	Etil
Eter	Dietileter
H₂SO₄	Sülfirik Asit

¹H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
HCl	Hidroklorik Asit
IR	Infrared Spektrumu
KBr	Potasyum Bromür
MCR	Multikomponent Reaksiyon
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	Fenil grubu
T	Triplet
THF	Tetrahidrofurana
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi s Singlet
Ar	Aril
EN	Erime noktası
m	Multiplet
THF	Tetrahidrofurana
S	Singlet

1. GİRİŞ

Günümüzde çeşitli sebeplerle hastalıkların türünün ve sayısının hızla artması, ortalama yaşam süresinin uzaması ve sosyoekonomik değişimler gibi faktörler sağlık hizmetlerinin 21. yüzyılın en önemli konuları arasında yer almasına neden olmuştur. Ülkemizde ve dünyada ortalama yaşam süresinin son yüz yılda periyodik olarak artması, ilerleyen yaşlarda karşılaşılabilecek sağlık problemlerini artırmaktadır. Bu gelişmeler kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulduğunda önleyici ve tedavi edici sağlık hizmetlerinde kullanılacak yeni ilaçların ve ilaç etken makromoleküllerinin üretilebilmesi her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Bu nedenle yeni ilaç etken maddelerinin üretilmesini ve geliştirilmesini amaçlayan araştırma ve geliştirme çalışmaları hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, öncelikli yatırım alanlarından biri olarak kabul edilmekte ve ilaç üretim çalışmaları stratejik bir çalışma alanı olarak değerlendirilmektedir.

Fakat yeni ilaç etken maddelerinin keşfi ve tasarlanması genellikle deneme yanılma yoluyla test edilen birden fazla bilim dalını ilgilendiren, zaman alıcı, yorucu ve ekonomik olarak son derece zorlu bir süreçtir. İlaç etken maddelerinin keşfine dönük yapılan çalışmalarda asıl amaç, daha önceden test edilmiş moleküler yapı- farmakolojik aktivite ilişkilerinden yararlanarak orijinal seçici ve yan etkisi az olan ilaç etken maddelerini mümkün olan en kısa zaman diliminde ve en ekonomik bir şekilde sentezleyebilmektir.

Önceden test edilmiş moleküler yapı-farmakolojik aktivite çalışmaları incelendiğinde kükürt, oksijen ve azot gibi hetero atom bulunduran halkalı sistemler ile bunların süstitüe türevlerinin birçoğunun ilaç sektöründe ve tıpta son derece yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Yukarıda değinilen hetero atom bulunduran halkalı sistemlerin en önemlilerinden olan pirimidin ve pirimidin türevleri de potansiyel ilaç etken maddeleri olarak değerlendirildiğinden bu bileşiklerin sentez yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar çok büyük bir önem taşımaktadır. Pirimidin ve türevlerinin sentezlenmesi için oldukça farklı yöntemler denenmiştir. Son yıllarda multikomponent siklokondenzasyon reaksiyonlarından olan Biginelli reaksiyonu hem

ekonomik oluğu hem de yüksek verim oranları nedeniyle diğer sentez yöntemlerine göre daha öne çıkmış ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır.

Yapılan tez çalışması kapsamında yapılan çalışmalarda farklı katalizör, çözücü ve sıcaklık şartlarında Biginelli reaksiyonu ile pirimidin türevi bileşiklerin sentezi ve ileri kademe reaksiyonlarının araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca elde edilen bileşiklerin farklı ortamlardaki verimleri karşılaştırılmış ve bu bileşiklerin biyolojik özellikleri incelenmiştir.

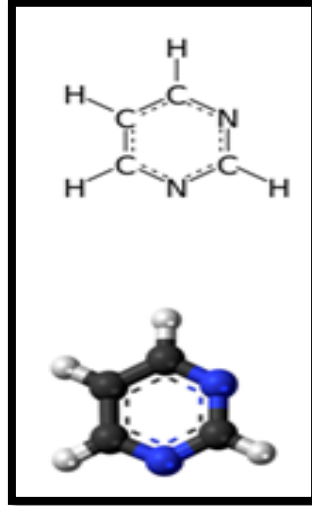


2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

2.1. Genel Bilgiler

Pirimidin kendine özgü kötü kokusu olan şeffaf ve bazik karakterde bir sıvıdır. Doğada en yaygın bulunan heterohalkalı moleküllerden biridir. Pirimidin halkasının iki önemli özelliği halkanın aromatikliği ve bazik karakteridir. Düzlemsel halde bulunan pirimidin halkasının aromatik karakteri altı π elektronundan oluşan π kabuğundan başka bir ifadeyle π elektronu bulutundan kaynaklanır. Aromatikliğe neden olan bu π kabuğu, azot ve karbon atomlarının halka düzlemine dik konumda olan ve birer elektron taşıyan p orbitallerinin halka düzleminin altından ve üstünden girişim yapması sonucu oluşur. Halkanın bazik karakteri ise her bir azot atomunda sp^2 hibrit orbitallerinde bulunan ve bağ oluşumu için kullanılmayan elektron çiftlerinden kaynaklanır (Beryamin, 1968).

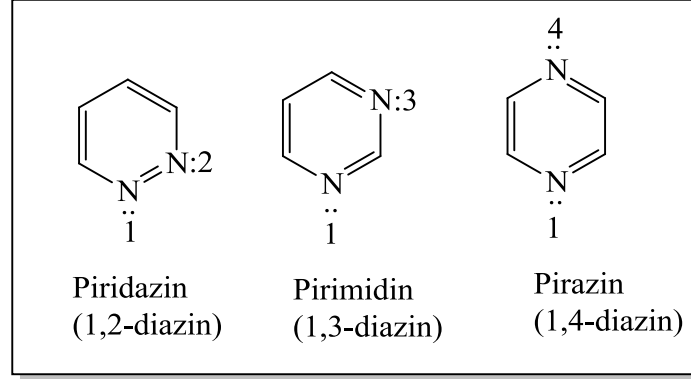
Diazinler, altılı halkada iki tane azot atomu içeren heterohalkalı aromatik organik bileşiklerin genel ismidir. Pirimidin de altılı halkanın 1 ve 3 konumunda azot atomu bulunduran bir diazin bileşiğidir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Pirimidin halkasının yapı iskeleti.

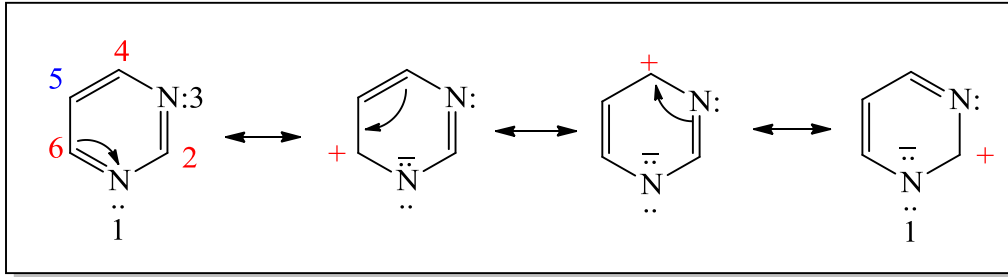
Pirimidin halkasında yer alan 2 azot atomunun konumlarının değişmesi sonucu 3 farklı yapı izomeri oluşur. Bu izomerler 1,2-diazin, 1,3-diazin ve 1,4-diazin şeklinde

adlandırılır. 1,2-diazine piridazin, 1,3-diazine pirimidin, 1,4-diazine ise pirazin denir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Pirimidin bileşiğinin yapı izomerleri.

Pirimidinlerin sentezine dönük yapılan çalışmaların fazlalığı bu bileşiklerin kimyasal yapılarının bütün yönleriyle ortaya çıkarılmasını sağlamıştır. Pirimidin halkasının kimyasal yapısı incelendiğinde yükseltgenme ve indirgenme tepkimelerine karşı oldukça isteksiz oldukları görülür. Pirimidinin halkasındaki karbon atomlarının elektron yoğunlukları aynı değildir. Halkadaki rezonanstan dolayı 2-, 4- ve 6- numaralı karbon atomları elektronca fakir atomlardır. Bu nedenle bu atomlar nükleofilik reaksiyonlara açıktır. Elektronca zengin olan 5- konumundaki karbon atomu ise elektrofilik tepkimelere daha uygun bir yapıya sahiptir (Şekil 2.3).

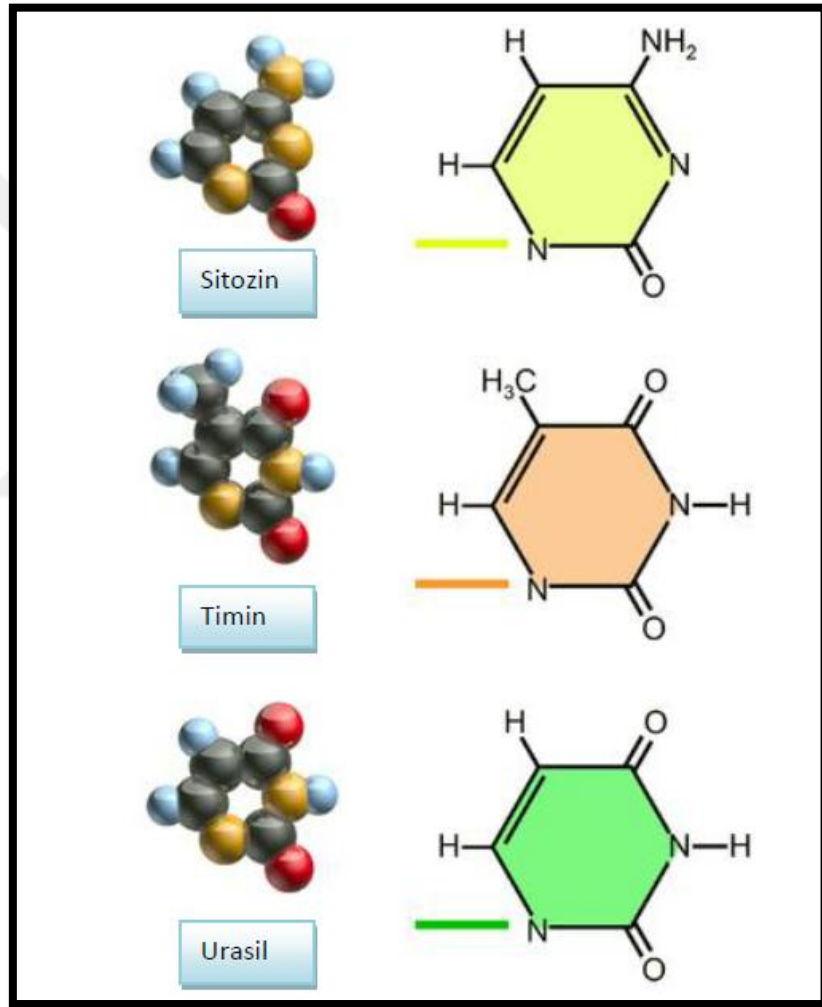


Şekil 2.3. Pirimidin halkasında meydana gelen rezonans.

Pirimidin halkası DNA ve RNA gibi hayati öneme sahip makromoleküllerin yapısında da yer almaktadır. Canlıların hayatlarını ve nesillerini sürdürebilmeleri için

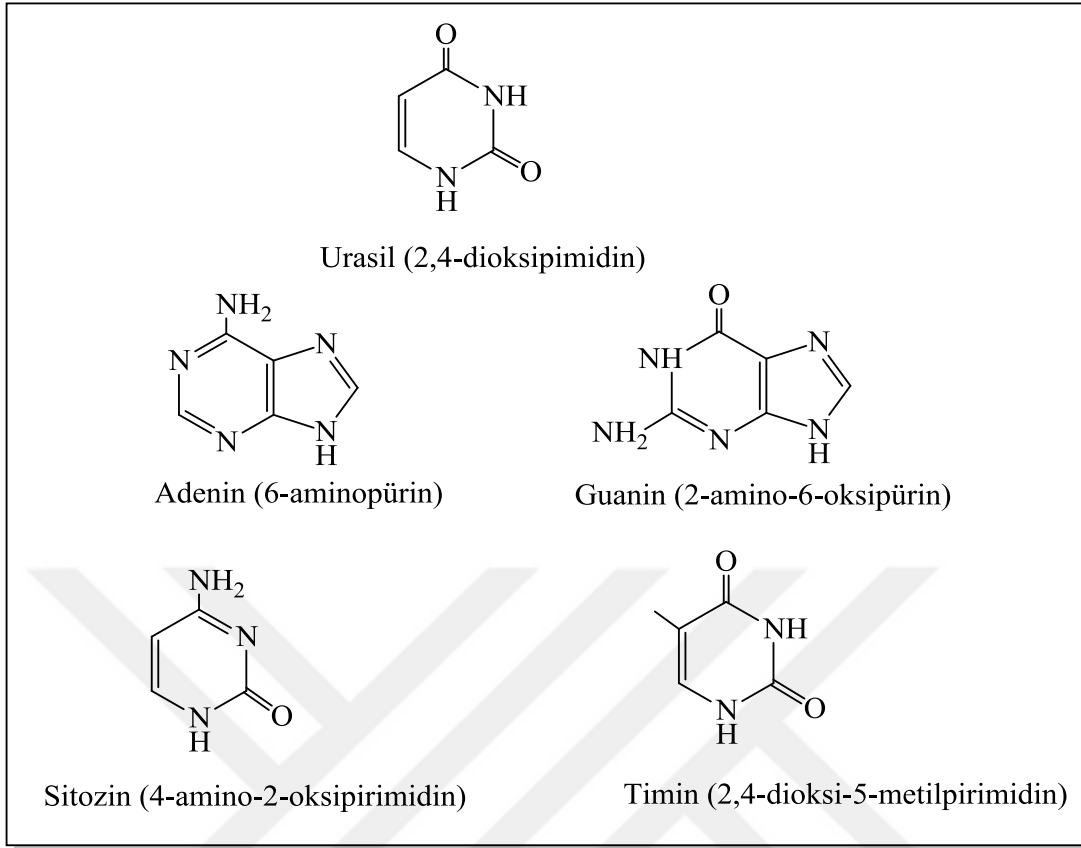
ihtiyaç duydukları genetik kod ve bilgiler deoksi ribo nükleik asit (DNA) denilen makromoleküller tarafından sağlanmaktadır.

DNA'nın kendi etrafında dönen bir merdivene benzeyen yapısını nükleotit denilen küçük birimler oluşturmaktadır. Bu nükleotit zincirlerinin yapısında pürin ve pirimidin bazları bulunmaktadır. Adenin (A) ve guanin (G) pürin halkasını timin (T) ve sitozin (C) ise pirimidin halkasını ihtiva etmektedir. Sitozin ve timinin yanısıra RNA'nın yapısındaki urasil bazı da pirimidin halkası içermektedir (Şekil 2.4).



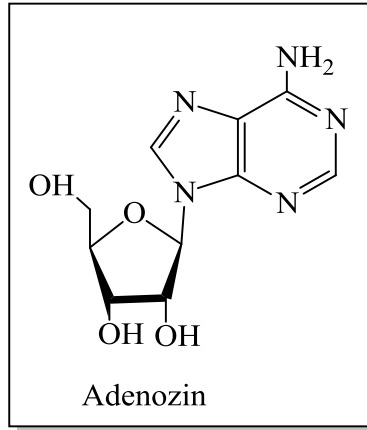
Şekil 2.4. Temel nükleotitlerin iskelet gösterimi.

Nükleotit zincirlerinin yapısındaki pürin ve pirimidin bazlarından adenin 6-aminopürin, guanin 2-amino-6-oksipürin, sitozin 4-amino-2-oksipirimidin, timin 2,4-dioksi-5-metilpirimidin, urasil ise 2,4-dioksipirimidin şeklinde adlandırılır (Şekil 2.5).



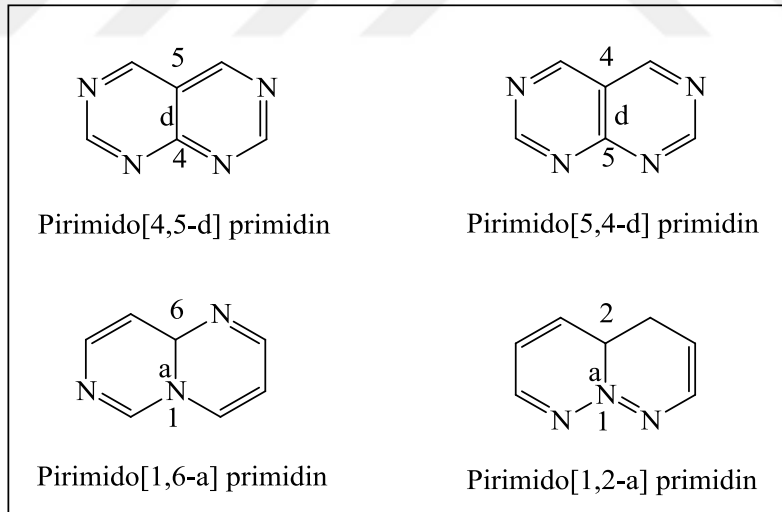
Şekil 2.5. Temel pürin ve pirimidin bazları.

Pürin ve pirimidin bazları DNA'nın alt birimi olan nükleotitlerin en temel bileşenidir. Nükleotitler üç temel bileşenin bir araya gelmesiyle oluşur. Bu parçacıklardan ilki nükleotitin türüne göre adenin guanin timin veya sitozin bazlarından biridir. İkinci bileşen deoksiriboz bir şeker üçüncü bileşen ise fosfat grubudur. İlk aşamada baz ile deoksiriboz şekeri bir araya gelerek nükleosit denilen parçacıkları oluşturur. Bir sonraki aşamada nükleosit ile fosfat grubu bir araya gelerek nükleotit denilen oldukça hayati makromolekülleri oluşturur. Nükleositlerin adlandırılması yapıda pürin veya pirimidinin bazlarının varlığına göre farklılık göstermektedir. Yapıda pürin varsa 'ozin' pirimidin varsa 'idin' eki kullanılarak adlandırma yapılır. Adenin (A), guanin (G), sitozin (C), timin (T) ve urasil (U) bazlarından oluşan nükleositler sırası ile adenzin, guanozin, sitidin, timidin ve uridin şeklinde isimlendirilir. Bu nükleositlerden adenzinin yapısı Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Temel nükleositlerden biri olan adenozinin yapısı.

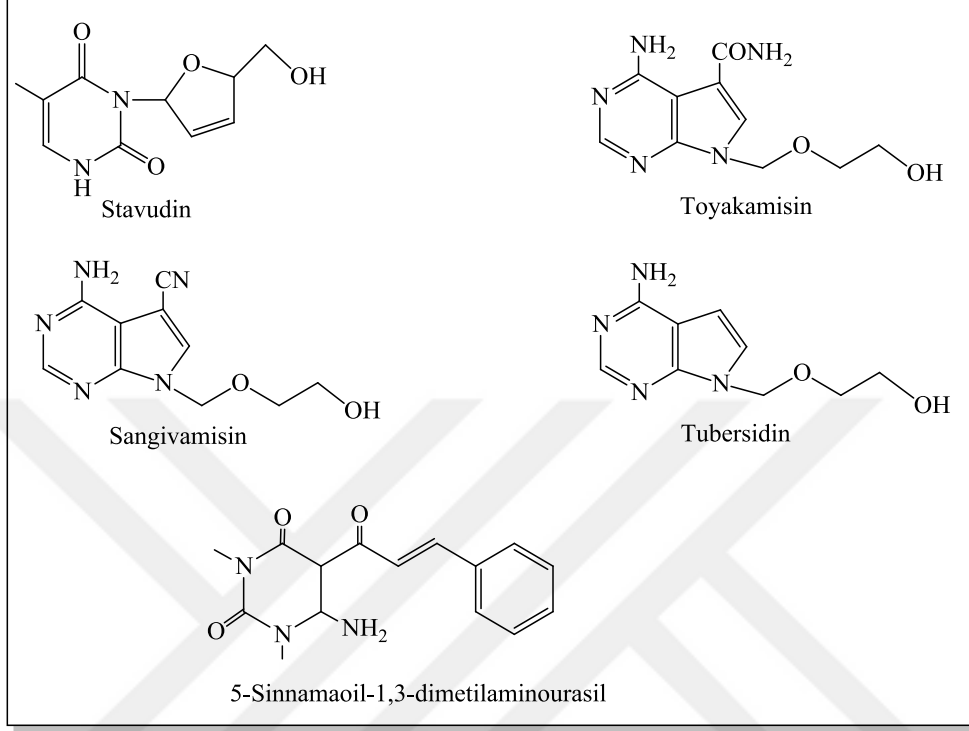
Pirimidin bileşiğinin bazı türevleri biyolojik ve farmakolojik özellikleri nedeniyle diğer türevlere göre daha fazla öne çıkmıştır. Bu türevlerden biri; iki pirimidin çekirdeğinin bir araya gelerek oluşturdukları pirimidopirimidinler denilen moleküllerdir. Pirimidopirimidinler doğada pirimidin halkalarının bir araya geliş durumlarındaki farklılıklara göre dört farklı izomer şeklinde bulunurlar (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Pirimidopirimidinlerin izomerleri.

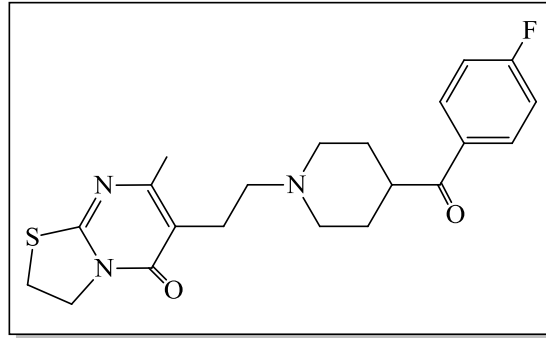
Pirimidin türevi birçok makromolekül göstermiş oldukları farklı biyofarmakolojik aktiviteleri nedeniyle ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Bu ilaç etken maddelerine; stavudin, toyakamisin, sangivamisin, tubersidin, 5-

sinnamoil-1,3-dimetilaminourasil gibi heterohalkalı pirimidin türevleri örnek verilebilir (Şekil 2.8) (Akagündüz, 2008).



Şekil 2.8. İlaç etken maddesi olarak kullanılan bazı pirimidin türevleri.

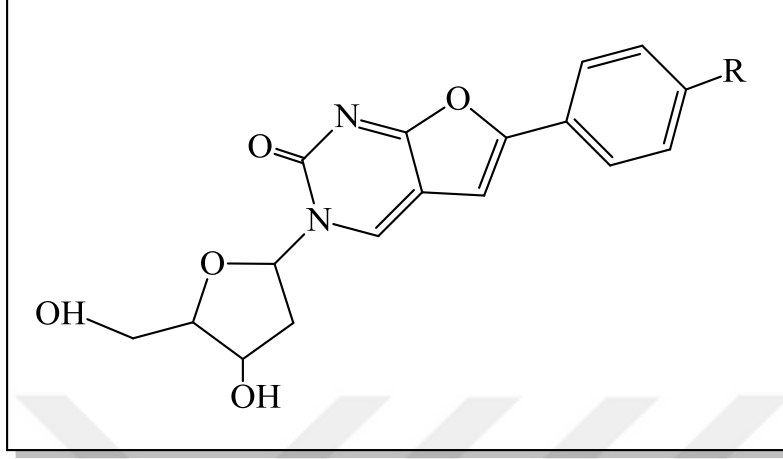
Pirimidin türevi bir yapıya sahip olan setoperon şizofreni tedavisinde oldukça etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Şekil 2.9) (Danel ve ark., 1998).



Şekil 2.9. Setoperonun molekül yapısı.

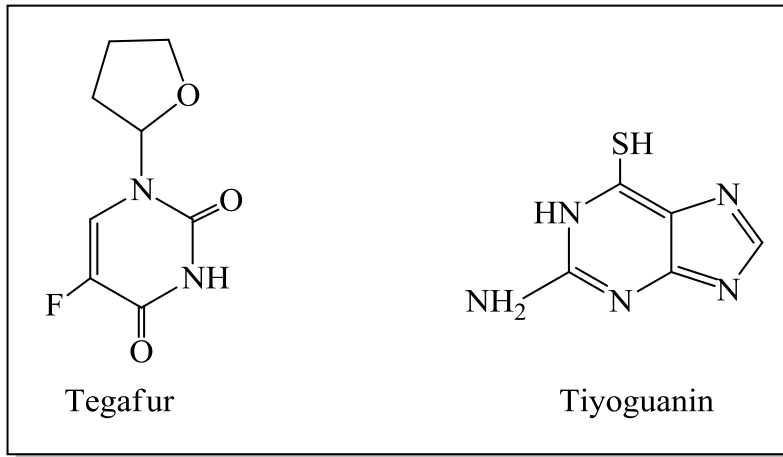
Herpes virüslerinden biri olup suçiçeği ve zona gibi hastalıklara neden olan vzv (varisella zoster virüsü) patojenine karşı birçok makromolekül denenmiş bunlardan en

etkilisinin pirimidin türevi bir makromolekül olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.10) (De Clercq, 2003).



Şekil 2.10. Anti vzw makromolekülü.

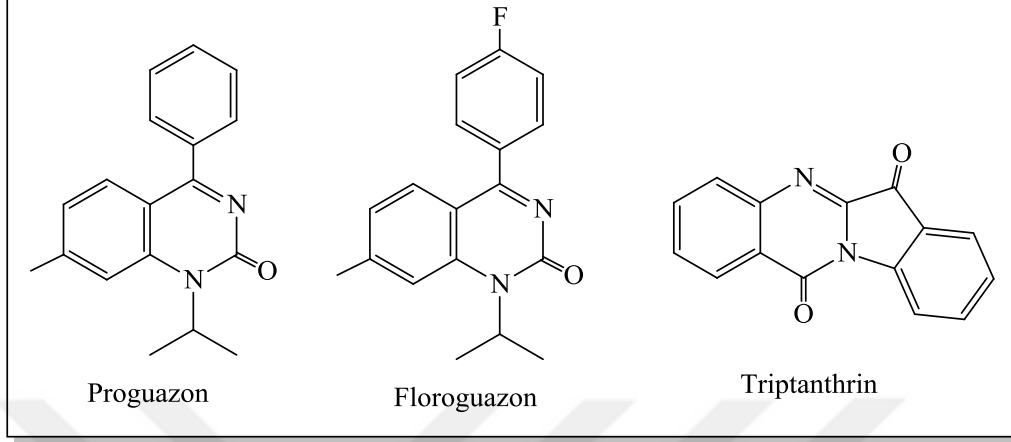
Salman ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar neticesinde pirimidin türevi bileşikler olan tegafur ve tiyoguaninin özellikle metastatik kolorektal kanser ve metastatik meme kanserine karşı son derece etkili antikanser türevler olarak kullanıldığını belirtmişlerdir (Şekil 2.11) (Salman ve ark., 2013).



Şekil 2.11. Tegafur ve tiyoguaninin molekül yapısı.

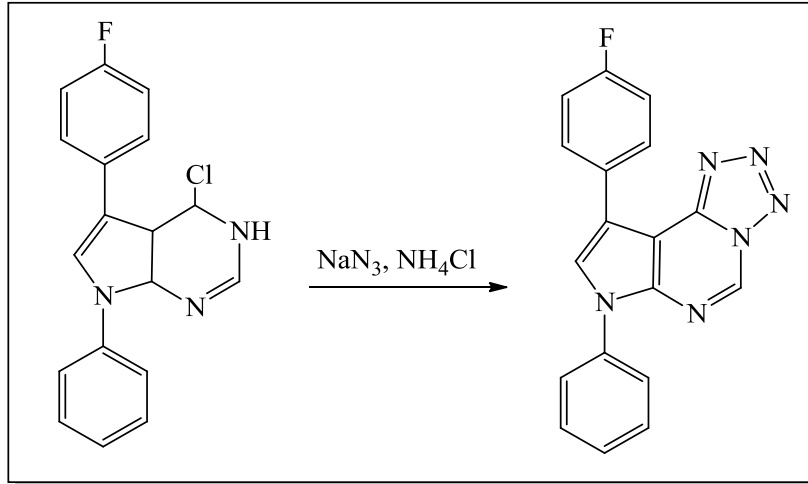
İçeriğinde pirimidin çekirdeği bulunduran proguzon , floroguzon triptanthrin isimli makro moleküllerin yüksek oranda antienflamatuar etkiye sahip

oldukları Amin ve çalışma arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.12) (Amin ve ark., 2010).



Şekil 2.12. Proguazon, floroguzon ve triptanthrin bileşiklerinin molekül yapıları.

Desai ve arkadaşları 2006 yılında sentezledikleri pirimidin türevinin antiinflamatuvar ve antialerjik etkiler gösterdiğini, bunun yanısıra mide rahatsızlıkları ve ülser tedavisinde de başarılı sonuçlar verdiğini belirtilmişlerdir (Şekil 2.13) (Desai ve ark., 2006).

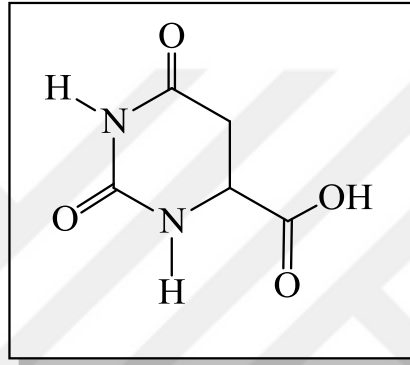


Şekil 2.13. Desai ve arkadaşlarının sentezlediği pirimidin türevi.

Herrera ve çalışma grubu yaptıkları çalışmada dimetoksipirimidinlerin hipertansiyon tedavisinde anti-hipertansif olarak kullanılabileceğini ayrıca kanın

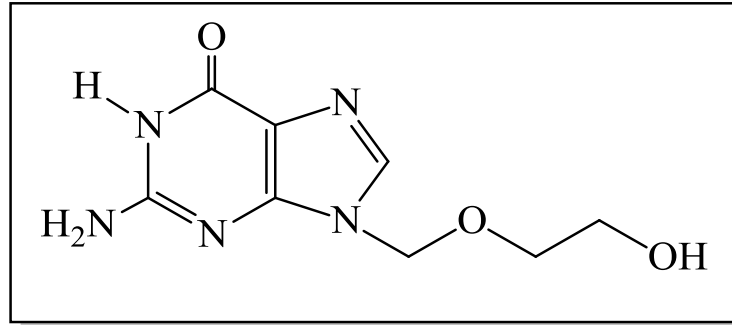
pıhtılaşmasını engelleyici özelliklerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada dimetoksipirimidinlerin vücutta ciddi enfeksiyonlara neden olabilecek tehlikeli mantar türlerine karşı mantar öldürücü antifungal farmakolojik ajanlar olarak ta kullanılabilceği rapor edilmiştir (Herrera ve ark., 2006).

Jones pirimidin halkası içeren ve pirimidinlerin üretim aşamalarında oluşan ara metabolitlerden biri olan oratik asidin mineral formunun kalp aritmisi ve kalp yetmezliğine karşı oldukça etkili sonuçlar verdiğini belirtmiştir (Şekil 2.14) (Jones, 1980).



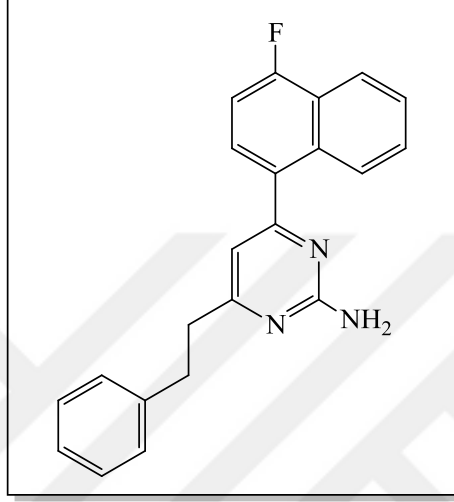
Şekil 2.14. Oratik asidin molekül yapısı.

Mansuri ve Martin asiklovir isimli pirimidin çekirdeği içeren bileşiğin idrar yolları rahatsızlıklarında ve genital enfeksiyonlarda kullanıldığını ayrıca suçiçeği ve zoster zona gibi viral enfeksiyonlarda da olumlu sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir (Şekil 2.15) (Mansuri ve Martin, 1987).



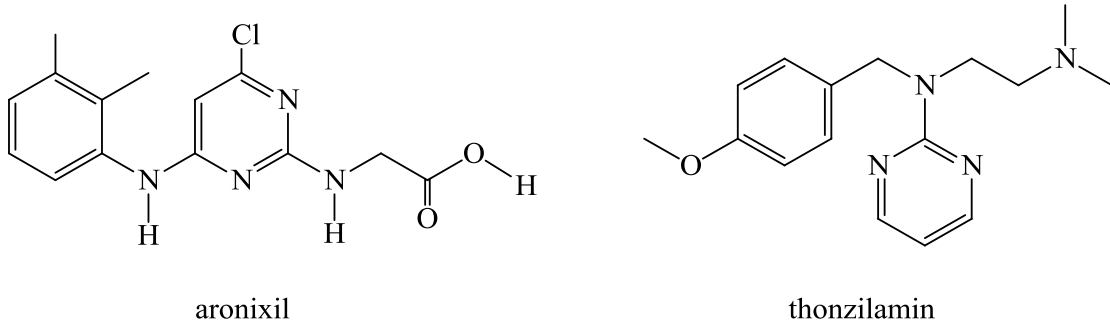
Şekil 2.15. Asiklovirin molekül yapısı.

Berger ve arkadaşları pirimidin halkası içeren makromoleküllerin farmakolojik özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 4-(4-flor-1-naftil)-6-(2-feniletıl)-2-aminopirimidinın serotonerjik işlevleri modüle eden seratonin reseptörünün antagonisti olarak çalıştığını tespit etmişlerdir (Şekil 2.16) (Berger ve ark., 1999).



Şekil 2.16. Berger ve arkadaşları tarafından incelenen pirimidin türevi.

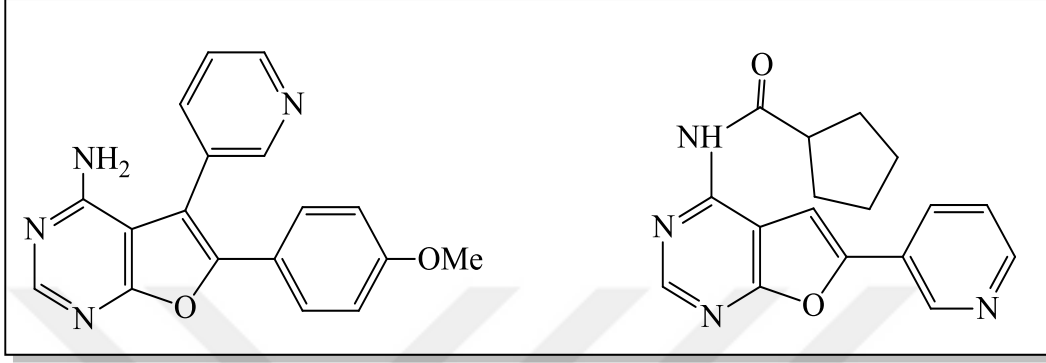
Aronixil, kolesterol kaynaklı damar sertleşmesine karşı thonzilamin ise anksiyete (ileri derece kaygı bozukluğu) gibi psikolojik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan süstitüe pirimidin türevleridir (Şekil 2.17) (Luo ve ark., 2002).



Şekil 2.17. Aronixil ve thonzilamin bileşiklerinin molekül yapıları.

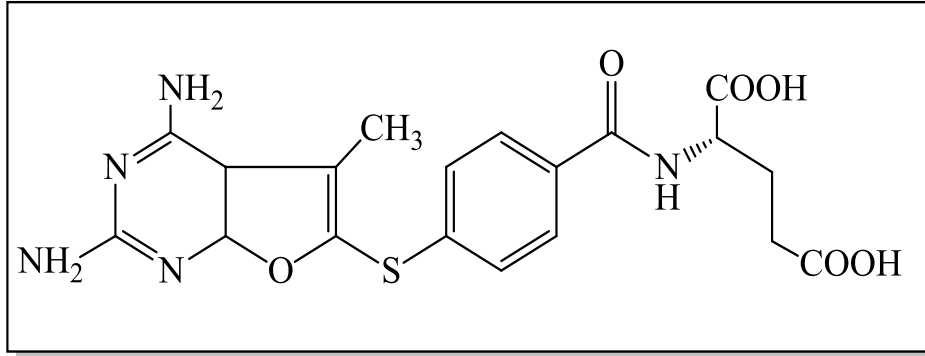
Glikojen sentetaz kinaz enzimi başta alzheimer olmak üzere birçok nörolojik hastalığa neden olan oldukça tehlikeli ve inhibisyonu zor olan bir enzimdir. Bu enzimi

seçimli olarak inhibe eden bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Maeda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sentezlenen pirimidin türevinin glikojen sentetaz kinaz enzimini yüksek seçimlilikle inhibe ettiği tespit edilmiştir (Şekil 2.18) (Maeda ve ark., 2004).



Şekil 2.18. Maeda ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevleri.

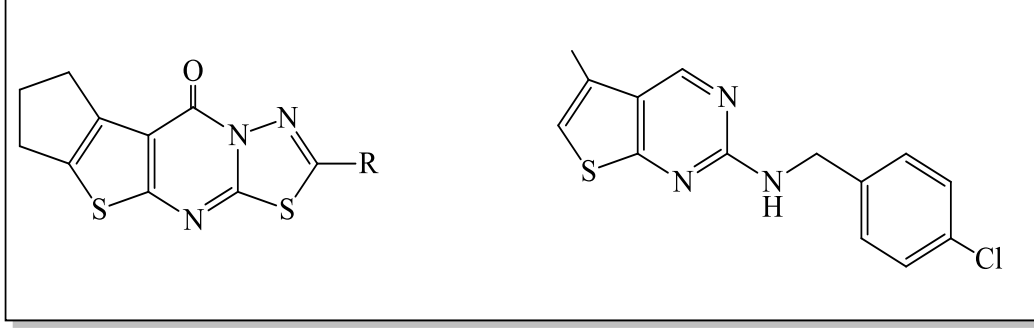
Gangjee ve arkadaşları tarafından 2010 yılında sentezlenen pirimidin türevinin seçici olarak hem dihidrofolat reduktaz hem de timidilat sentetaz inhibitörü olarak etki ettiği belirlenmiştir (Şekil 2.19) (Gangjee ve ark., 2010).



Şekil 2.19. Gangjee ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevleri.

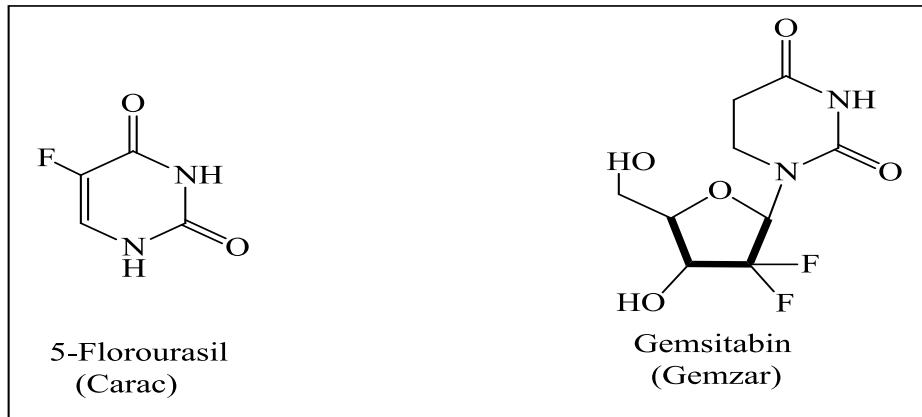
Pirimidin halkası farklı heteroatom bulunduran halkalarla birleşerek oldukça farklı makromolekülleri oluşturabilir. Bu moleküllerden önemli bir grubu pirimidinin tiyofen ile birleşerek oluşturduğu tiyenopirimidinler oluşturur. Yapılan çalışmalar tiyenopirimidinlerin oldukça farklı biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olduklarını göstermiştir (Ghorab, 2000).

Biyolojik ve farmakolojik olarak aktif olan tiyopirimidinlerin bazıları aşağıda verilmiştir (Şekil 2.20).



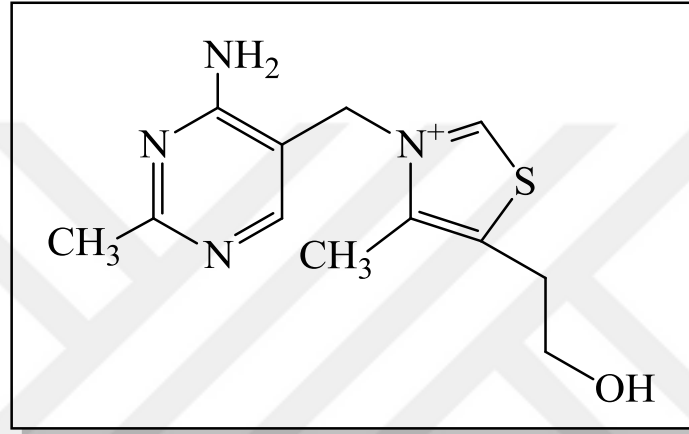
Şekil 2.20. Biyolojik olarak aktif olan bazı tiyopirimidinler.

Rosuvastatin, kandaki kolesterol seviyesini dengeleyerek damar tıkanıklıklarını engelleyen bir diazindir. Rosuvastatin kötü kolesterolü düşürdüğü gibi iyi kolesterolü yükseltebilme özelliğine sahip olan nadir moleküllerdendir. 5-florourasil ciltteki malignan keratoz olgularında ve vücutta oluşan özellikle kötü huylu tümörlere karşı etkili bir biçimde kullanılan pirimidin türevi bir makromoleküldür. Minoksidil ve hidralazin ise özellikle gebelik döneminde yaşanan yüksek tansiyon sorununun tedavisinde kullanılan ilaç etken maddeleridir. Gemsitabin, tek başına veya platin türevi ilaçlarla birlikte ileri evre (lokal ileri veya metastatik) mesane kanserinin tedavisinde endike pirimidin türevi bir bileşiktir (Şekil 2.21) (Joule ve Mills, 2012).



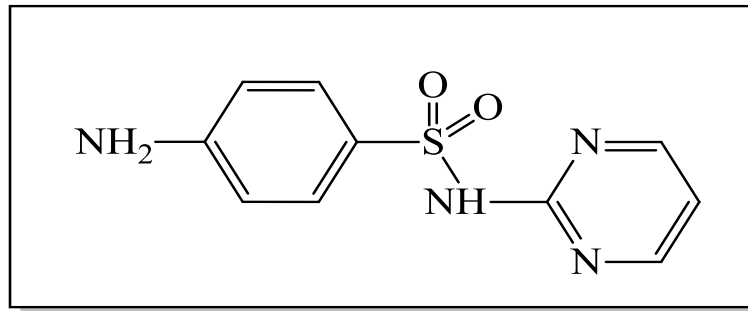
Şekil 2.21. İlaç etken maddesi olarak kullanılan diazin türevleri.

Vücudumuzun başlıca enerji kaynaklarından biri olan B1 vitamininde pirimidin türevi bir yapıya sahiptir. B1 vitamini başta sinir sistemi olmak üzere vücuttaki diğer sistemlerde hayati bir öneme sahiptir. Pirimidin halkası içeren B1 vücudun kardiyovasküler işleyişinin geliştirilmesine katkı sağlayan oldukça önemli bir makromoleküldür. B1 vitamini aynı zamanda fiziksel aktiviteleri gerçekleştirmek için ihtiyaç duyulan enerji üretiminde kullanılan glikoz ve karbonhidrat dönüşümüne yardımcı olarak enerji sürekliliğine oldukça önemli katkılar sağlar (Şekil 2.22).



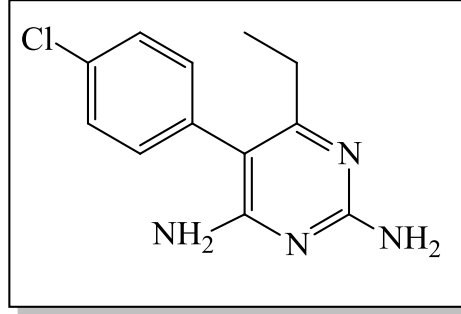
Şekil 2.22. B-1 vitaminin yapısı.

Sülfadiazin akut eklem romatizmasında ve derin olmayan yaralanmalarda kullanılan oldukça etkili antibakteriyel bir moleküldür. Üriner sistem rahatsızlıklarının tedavisinde ve yanık bölgelerinde meydana gelen iltihaplanmalara karşı da etkili bir biçimde kullanılan sülfadiazin pirimidin türevi bir yapıya sahiptir (Şekil 2.23) (İkizler, 1996).



Şekil 2.23. Sülfadiazinin molekül yapısı.

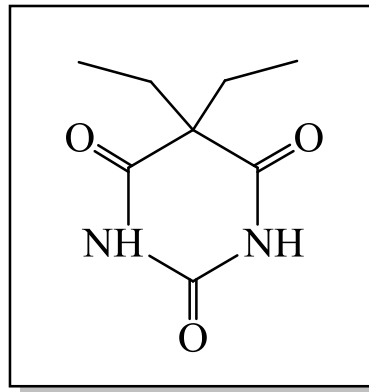
Sıtma nöbetlerinde ani bir şekilde gelişen septomlara karşı kullanılan ve antimalaryal özelliğe sahip olan “Primetamin” önemli bir diazindir (Şekil 2.24) (İkizler, 1996).



Şekil 2.24. Primetaminin molekül yapısı.

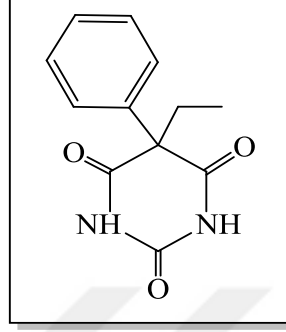
Sistemik olarak pirimidin-2,4,6- (*1H,3H,5H*)-trion olarak adlandırılan barbitürik asit ve türevleri farmakolojik özellikleri nedeniyle uzunca bir süreden beri ilaç etken maddesi olarak kullanılan bileşiklerdir. Barbitüratlar olarak ta adlandırılan bu bileşikler genellikle süstitüe malonik ester ile ürenin uygun çözücü ortamında ısıtılması sonucu elde edilmektedir. Sağlık alanında hipnotik (merkezî sinir sisteminin çalışmasını yavaşlatıcı madde) yatıştırıcı, konvülsiyonlan önleyici ve anestezi olarak barbitürat türevleri kullanılmaktadır (Westhorpe ve Ball, 2002).

Barbitüratlar sınıfının en önemli üyelerinden olan veronal uyku düzensizliklerine karşı oldukça etkili bir şekilde kullanılan ve sinir yatıştırıcı özelliği olan diazin sınıfı bir bileşiktir (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Veronalın molekül yapısı.

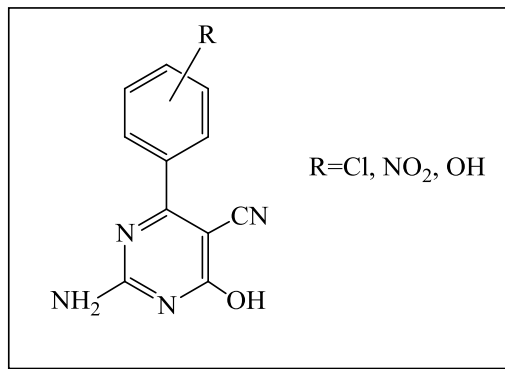
Barbitüratlar sınıfının diğer bir üyesi olan luminal (Feniletılbarbiturik asit) merkezi sinir sisteminde meydana gelen akut krizlere karşı kullanılan bir bileşiktir. Baskılayıcı ve sakinleştirici etkisiyle sara nöbetlerinde vücutta meydana gelen hızlı ve anormal değişiklikleri önleyici etkiye sahiptir (Şekil 2.26) (İkizler, 1996).



Şekil 2.26. Luminal bileşiğinin molekül yapısı.

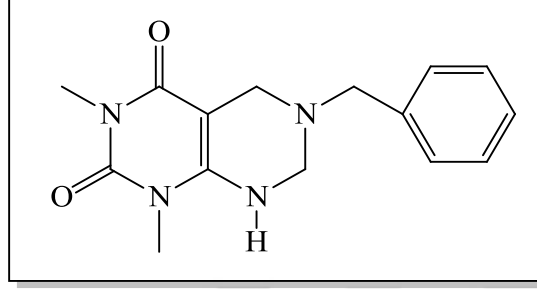
Sunduru ve arkadaşları tarafından 2009 yılında sentezlenen pirimidin türevi makromolekül Leishmania parazitinin sebep olduğu ve öldürücü olabilen visseral leishmaniassin hastalığına karşı antileishmanial özelliğiyle enfeksiyonu durdurucu ve tedavi edici etki göstermektedir (Sunduru ve ark., 2009).

En yaygın besin patojenlerinden olup oldukça hızla yayılabilen ve ölümlerle sonuçlanabilecek gıda zehirlenmelerine neden olan staphylococcus aureus ve escherichia coli bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite gösteren 2-amino-5-siyano-6-hidroksi-4-arylpirimidin bileşiği Deshmukh ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.27) (Deshmukh ve ark., 2009).



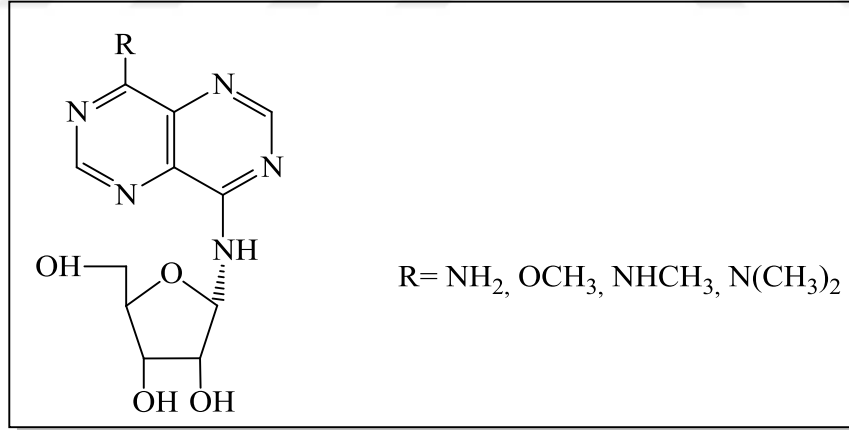
Şekil 2.27. Deshmukh ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevi.

Bernier ve arkadaşları tarafından sentezlenen ilaç etken maddesi pirimido pirimidin türevinin beyindeki nörotransmitterleri dengeleyerek antidepresan etki gösterdiği ve çoğu antitepresandan farklı olarak önemli bir yan etkisinin de olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 2.28) (Bernier ve ark., 1980).



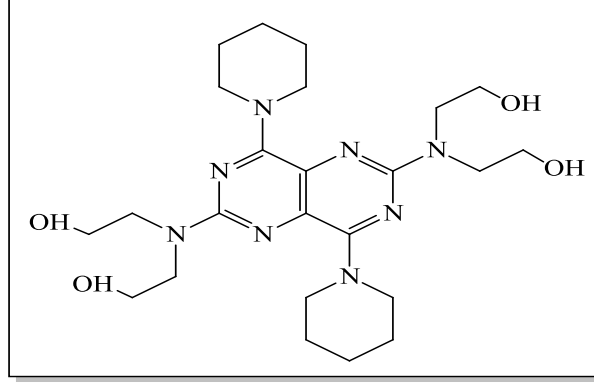
Şekil 2.28. Bernier ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevi.

Sanghvi ve arkadaşları tarafından 1989 yılında sentezlenen pirimido[5,4-d]pirimidin türevlerinin antivirüs ve antitümör özellikleri olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.29) (Sanghvi ve ark., 1989).



Şekil 2.29. Sanghvi ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin türevi.

Kan damarlarının aniden tıkanması veya yırtılması sonucu meydana gelen; tam veya kısmi felç gibi çok ciddi rahatsızlıklara neden olan erebrovasküler ve kardiyovasküler septomların tedavisinde aşağıda gösterilen makromolekülün ilaç etken maddesi olarak kullanıldığı Turgut ve Erselcan tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.30) (Turgut ve Erselcan, 2002).



Şekil 2.30. İlaç etken maddesi olarak kullanılan makromolekül.

2008 yılında Venu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metokspirimidin türevlerinin iltihap kurutucu antiinflamatuvar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (Venu ve ark., 2008).

2010 yılında Lobo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sentezledikleri makromolekülün antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu ve molekül yapısı incelendiğinde pirimidin çekirdeği ihtiva ettiğini rapor etmişlerdir (Lobo ve ark., 2010).

Günümüzde tam ve kesin bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiş ölümcül hastalıklardan biri olan AIDS hastalığına neden olan HIV virüsüne karşı kullanılan ilaçların birçoğunun etken maddesi pirimidin türevleridir. Bu bileşiklerin en önemlileri HEPT olarak kısaltılan, 1-[(2 hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiyo)timin ve DABO olarak kısaltılan dihidro-alkil tiyo-benzil-oksopirimidindir. HEPT üzerine yapılan çalışmalar molekülün HIV-1 virüsüne karşı etkili olduğunu fakat HIV-2 virüsüne karşı etkili olmadığını ortaya koymuştur.

DABO bileşiğindeki oksijenin yerine kükürdün gelmesi sonucu S-DABO olarak adlandırılan tiyo analoglar elde edilir. S- DABO türevlerinin HIV-2 virüsüne karşı yeterince etkili olmadığı HIV-1 virüsüne karşı daha etkili ve daha seçici olduğu belirlenmiştir (Akyüz, 2010).

2.2. Pirimidinlerin Kimyasal Özellikleri

Pirimidinlerin indirgenmesi sonucu elde edilen dihidropirimidinler 3 farklı tautomerik yapıya sahiptirler. Literatürde dihidropirimidinler yaygın olarak 3,4-dihidropirimidin formundaki tautomerik yapı ile gösterilir. Yapılan çalışmalar

dihidropirimidinlerin bulunduğu tautomerik formun aşağıdaki şartlara bağlı olarak değiştiğini ortaya koymuştur.

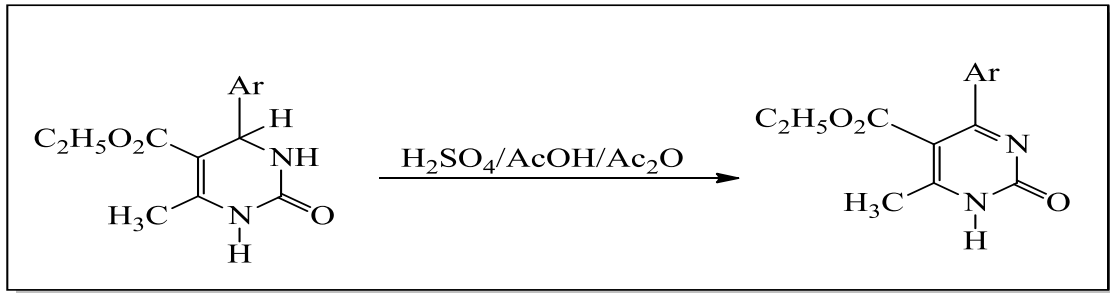
- Ortamın sıcaklığı
- Yapıya bağlı olan süstitüent sayısı ve süstitüentün bulunduğu konum
- Ortamda bulunan su miktarı
- Ortamda bulunan hidrojen iyonu varlığı
- Çözelti derişimi
- Ortamın asidik ve bazik karakteri

Pirimidinler ve türevleri birçok reaksiyonu gerçekleştirebilme özelliğine sahiptirler.

Bu reaksiyonların önemli olanları aşağıda belirtilmiştir.

2.2.1. Yükseltgenme reaksiyonları

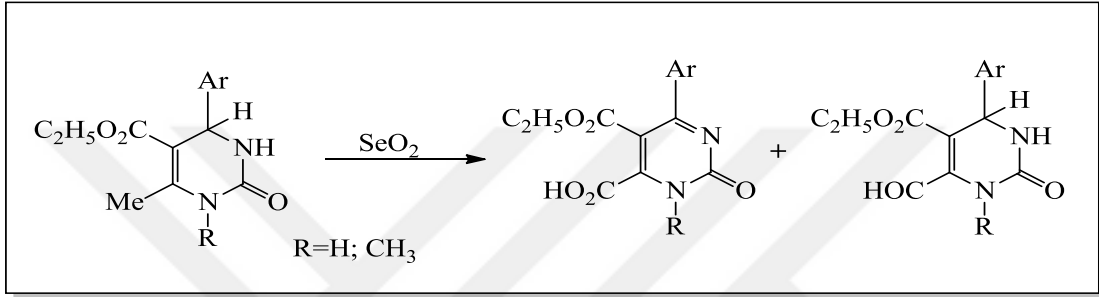
Pirimidin türevlerinin oksidasyonu ile ilgili farklı katalizör ve çözücülerde oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Slavinskaya ve arkadaşları oksidasyon için, asetik asit, sülfürik asit ve asetik anhidrit bileşenleri ile oldukça güçlü bir asidik ortam hazırlamış, katalizör olarak da kromtrioksit kullanmıştır. Reaksiyon için en önemli şartlardan biri tepkime sıcaklığının 0-10 C° gibi oldukça düşük bir sıcaklık aralığında tutulmasıdır (Şekil 2.31) (Slavinskaya ve ark., 1978).



Şekil 2.31. Pirimidin türevlerinin oksidasyonu.

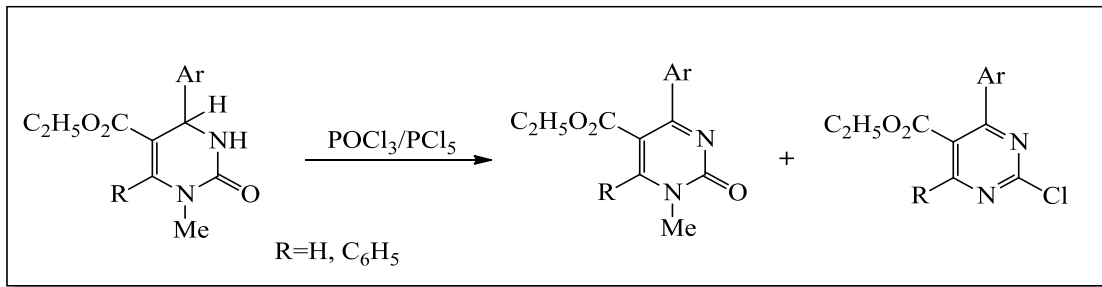
Slavinskaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların benzerini Kadis ve çalışma grubu elektro kimyasal oksidasyon yöntemi ile yapmış ve 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on'un 1,2-dihidropirimidine dönüşümünü başarıyla gerçekleştirmişlerdir (Kadis ve ark., 1985).

Khanina ve arkadaşları ise 1986 yılında pirimidin türevlerinin yükseltgenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada selenyum dioksit katalizörlüğünde oksidasyon tepkimesini başarıyla gerçekleştirmişlerdir. Dioksan içerisinde gerçekleştirilen tepkimede 2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on bileşiğinin metil türevi kullanılmış ve tepkimede iki farklı oksidasyon ürünü oluşmuştur. Oluşan ürünlerden ana üründe metil grubu karboksilli asite yan üründe ise aldehit grubuna yükseltgenmiştir (Şekil 2.32) (Khanina ve ark., 1986).



Şekil 2.32. Pirimidin türevlerinin yükseltgenmesi.

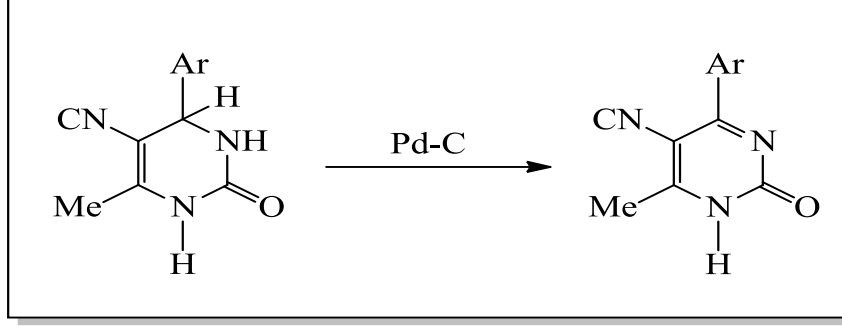
Khanina ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılan başka bir çalışmada 6 numaralı konumda hidrojen veya fenil grubu bulunduran tetrahidropirimidinlerin fosfor oksit triklorür ve fosfor penta klorür ile tepkimeleri incelenmiştir. Tepkimede iki farklı ürün oluştuğu; oluşan ürünlerden birinde hidrojenin halkadan çıktığı diğer üründe ise klorun halkaya bağlanması sonucu kloropirimidinlerin oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 2.33) (Khanina ve ark., 1986).



Şekil 2.33. Halopirimidinlerin sentezlenmesi.

Pirimidin türevlerinin oksidasyonu için Kappe ve Roschger tarafından uygulanan diğer bir yöntem ise halkanın Pd-C ile muamelesi sonucu dehidrojenasyon

şeklinde yükseltgenmesidir. Çözücü olarak difenil eterin kullanıldığı bu tepkime 230 C° de gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.34) (Kappe ve Roschger, 1989).

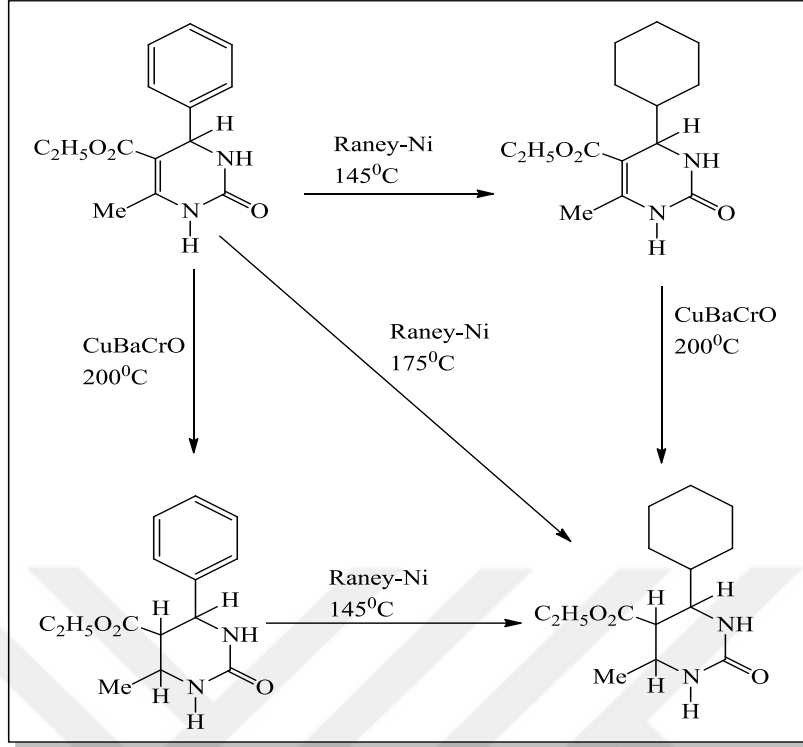


Şekil 2.34. Kappe ve Roschger tarafından yapılan çalışma.

2.2.2. İndirgenme tepkimeleri

Pirimidin türevlerinin indirgenmesi için farklı ortam ve şartlar altında farklı katalizörler kullanılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Folkers ve Johnson 1934 yılında yaptıkları çalışmada asetik asit içerisinde Adams-platin katalizörü ve etanol içerisinde 145°C’de Raney nikeli kullanmışlardır. Çalışmada halkaya 4 konumunda bağlı olan fenil grubu oldukça yüksek verimlilik oranıyla siklo heksile indirgenmiştir. Sıcaklığın oldukça belirleyici olduğu bu tepkimelerde raney nikelinin 175 °C’ de kullanılması durumunda ise fenil ile birlikte halka içindeki ikili bağında hidrojenlendiği ve 4-sikloheksilheksahidropirimidin’in başarılı bir şekilde sentezlendiği görülmüştür.

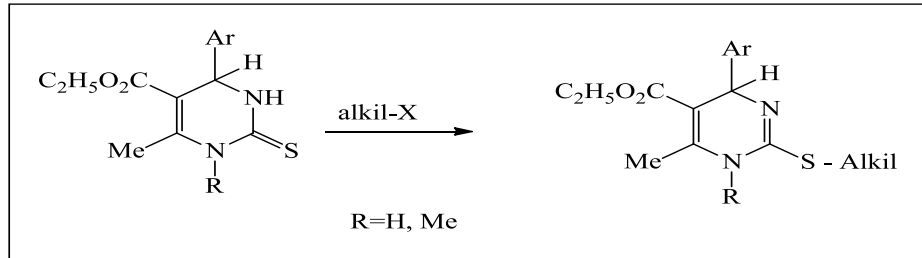
Halkaya bağlı fenil grubunun hidrojenlenmediği selektif olarak sadece pirimidin halkasındaki ikili bağın hidrojenlendiği çalışmada ise 200°C’ de etil alkol içerisinde bakır baryum krom oksit katalizörü kullanılmış ve 4- fenilheksahidropirimidin yapısı elde edilmiştir (Şekil 2.35) (Folkers ve Johnson, 1934).



Şekil 2.35. Folkers ve Johnson 1934 tarafından yapılan çalışma.

2.2.3. Alkilasyon, açılasyon ve süstitüsyon reaksiyonları

Pirimidin halkasının alkillenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda hem kükürt hemde azot üzerinden halkanın alkillenebildiği belirlenmiştir. Atwal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pirimidin türevi yapıların sodyum karbonat, potasyum karbonat veya piridin gibi bir baz varlığında alkil halojenürlerle muamele edildiğinde halkanın kükürt üzerinden yüksek verimlilik oranlarıyla alkillenebildiğini tespit etmişlerdir (Şekil 2.36) (Atwal ve ark., 1990).

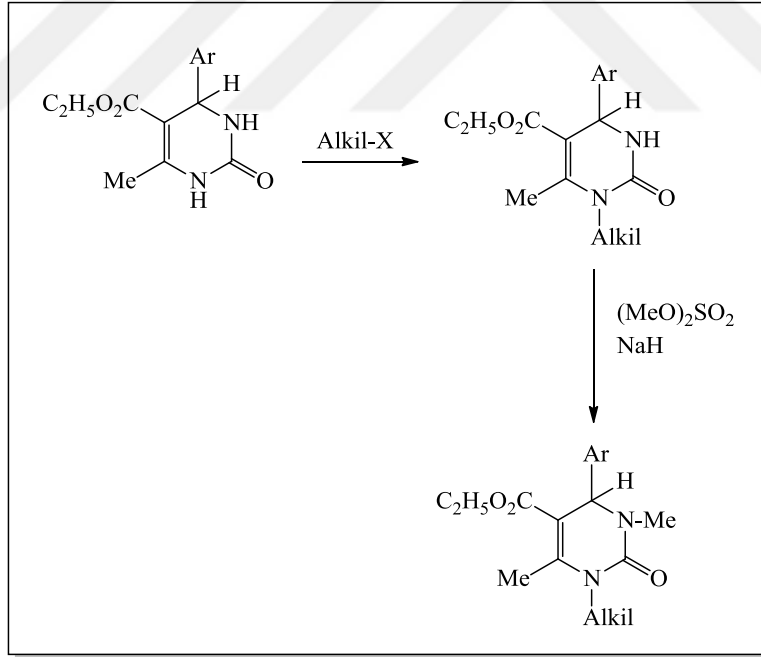


Şekil 2.36. Atwal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

Halkanın azot üzerinden alkillenmesi çalışmalarında 3 farklı hedef belirlenmiştir. Bunlar halkanın N-1 veya N-3 üzerinden alkillenmesi ile aynı anda hem N-1 hemde N-3 üzerinden alkillenmesidir. Cho ve arkadaşları 1988 yılında yaptıkları çalışmada pirimidin halkası içeren bileşikler bazik ortamda alkil halojenürlerle tepkimeye koyup, halkanın N-1 üzerinden alkillenmesi hedefini başarıyla gerçekleştirmişlerdir (Cho ve ark., 1988).

Kappe ve Roschger halkanın spesifik olarak N-1 konumundan alkillenebilmesi için N-3 konumunda asetil grubu taşıyan pirimidin türevlerini trimetilfosfat ile tepkimeye koyarak halkanın N-1 konumundan alkillenmesini sağlamışlardır (Kappe ve Roschger, 1989).

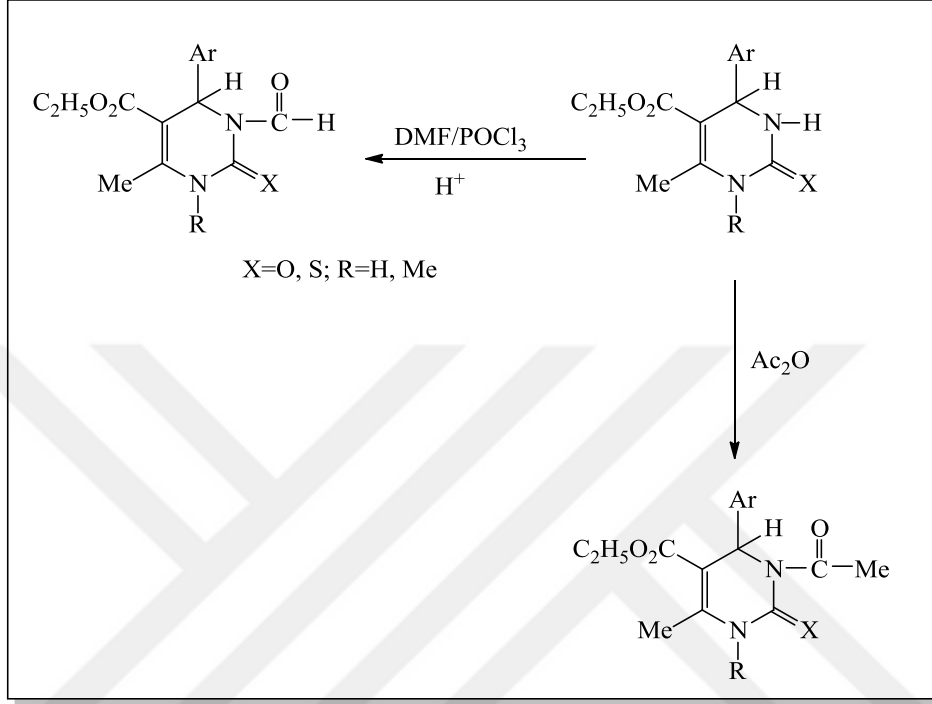
Kappe ve arkadaşları 1992 yılında yaptıkları çalışmada di alkil türevlerini elde edebilmek için N-1 konumundan alkillenmiş pirimidin türevlerini kullanmışlardır. Dimetil sülfat-sodyum hidrür ile reaksiyona sokulan alkillenmiş pirimidin türevleri di allillenmiş türevlere dönüştürülmüştür (Şekil 2.37) (Kappe ve ark., 1992).



Şekil 2.37. Kappe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

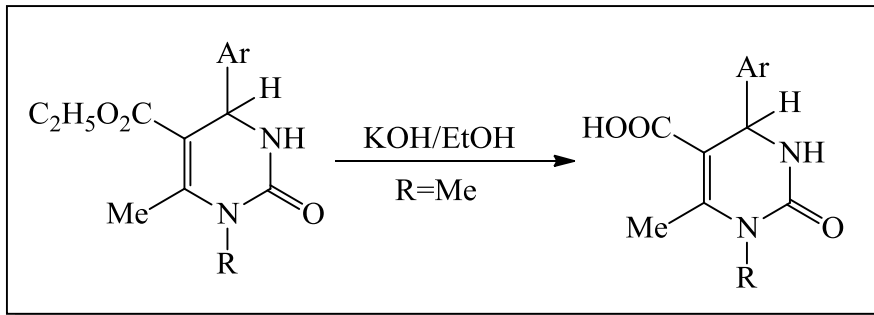
Pirimidin halkasının azot atomları üzerinden açillenebilmesi için farklı ortam ve katalizörlerle farklı bilim insanları tarafından birçok çalışma yapılmıştır. Okso ve tiyokso pirimidinlerin açillenebilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda halkanın asit

anhidrit ile muamele edildiğinde azot üzerinden asetillendiği, halkanın asidik ortamda dimetilformamit ve fosforoksiklorür karışımıyla muamele edildiğinde azot üzerinden formillendiği rapor edilmiştir (Şekil 2.38) (Kappe ve Roschger, 1989).



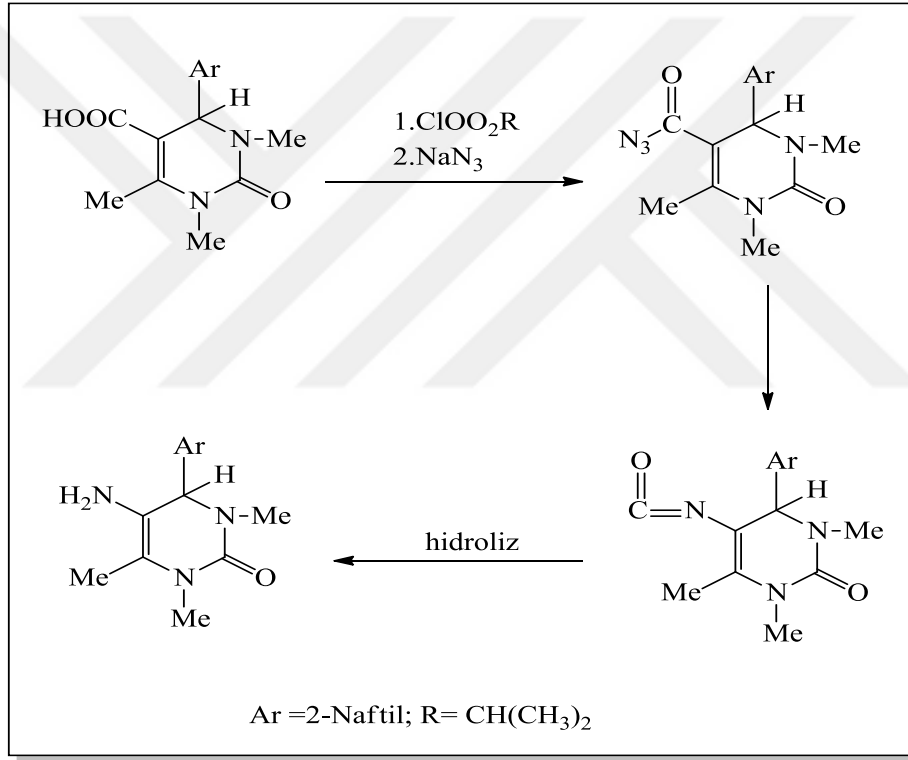
Şekil 2.38. Kappe ve Roschger tarafından yapılan çalışma.

Zigeuner ve arkadaşları 1976 yılında pirimidin halkası içeren bileşiklerin hidrolizi ile ilgili yaptıkları çalışmada; pirimidin türevlerini etil alkol içerisinde potasyum hidroksit ile muamele ederek halkada yer alan ester grubunu karboksilli asite dönüştürmeyi başarmışlardır (Şekil 2.39) (Zigeuner ve ark., 1976).



Şekil 2.39. Zigeuner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

Kappe ve arkadaşları 1992 yılında yaptıkları çalışmada 5 konumunda karboksilli asit bulunduran pirimidin türevlerinden yola çıkarak birkaç aşamadan sonra aminopirimidinleri sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmanın ilk aşamasında pirimidin türevi yapı izopropil kloroformat ile tepkimeye sokularak asit anhidritine dönüştürülmektedir. İkinci aşamada ise sodyum azid ile muamele sonucu karboksilli azid içeren türev yapı elde edilmiştir. Sonraki aşamada 5 konumunda karboksilli azid bulunduran yapı ısıtılarak izosiyanatlar sentezlenmiştir. Bir zincir tepkime şeklinde meydana gelen tepkimelerin son aşamasında hidroliz sonucu amino pirimidinler sentezlenmiştir (Şekil 2.40) (Kappe ve ark., 1992).

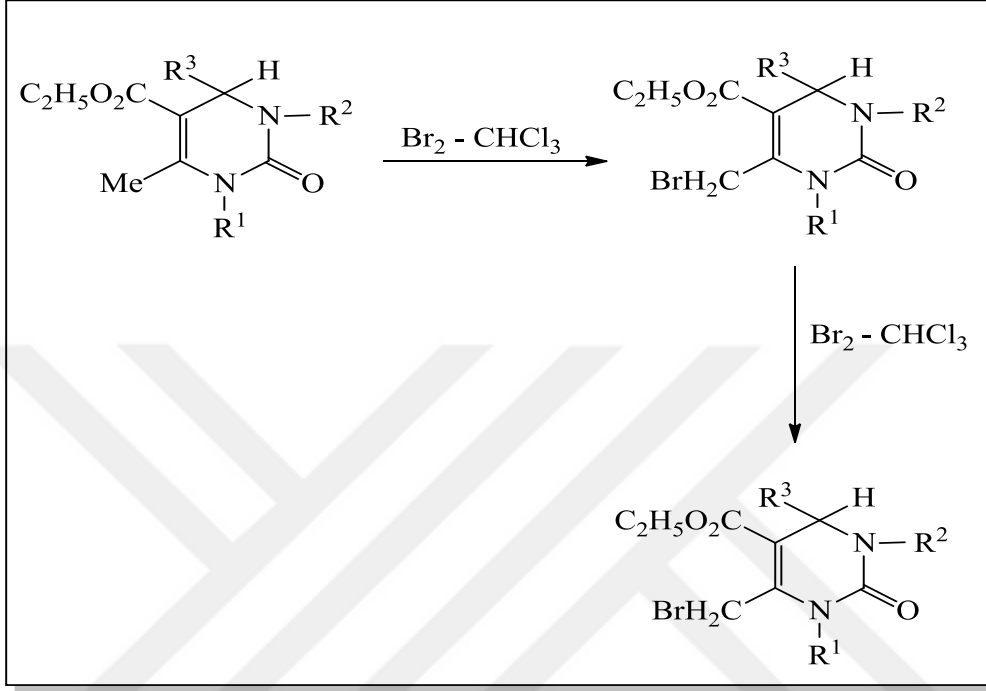


Şekil 2.40. Aminopirimidilerin sentezi.

Jani ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmada 5 numaralı konumunda ester grubu taşıyan pirimidin türevlerinin etil alkol içerisinde hidrazinlerle tepkimesi sonucu pirimidinlerin hidrazit türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Jani ve ark., 1990).

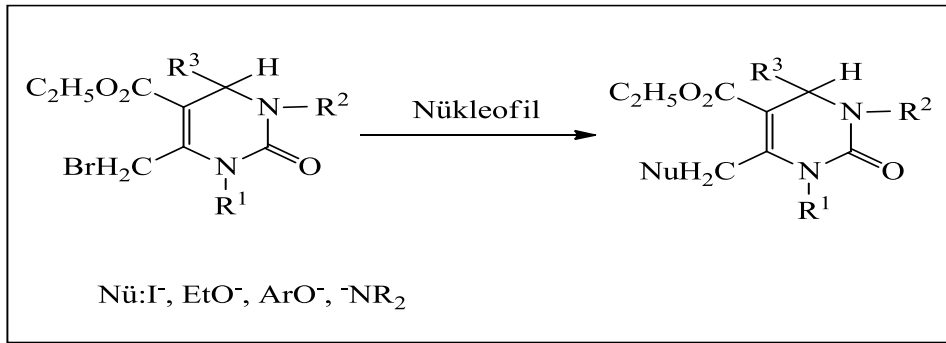
Pirimidin türevi bileşiklerin sentezi sırasında asetoasetik asit esterleri kullanılırsa 6 numaralı konumunda metil grubu bulunduran pirimidin türevleri elde edilir. Zigeuner

ve arkadaşları bu metil grubundaki hidrojenlerin brom ile yerdeğiştirdiği ve ürün olarak 6-bromometil veya 6-dibromometil türevlerinin elde edildiği sübtütüsyon tepkimelerini yüksek verimlilikle gerçekteştirmişlerdir (Şekil 2.41) (Ziguener ve ark., 1966).



Şekil 2.41. Ziguener ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

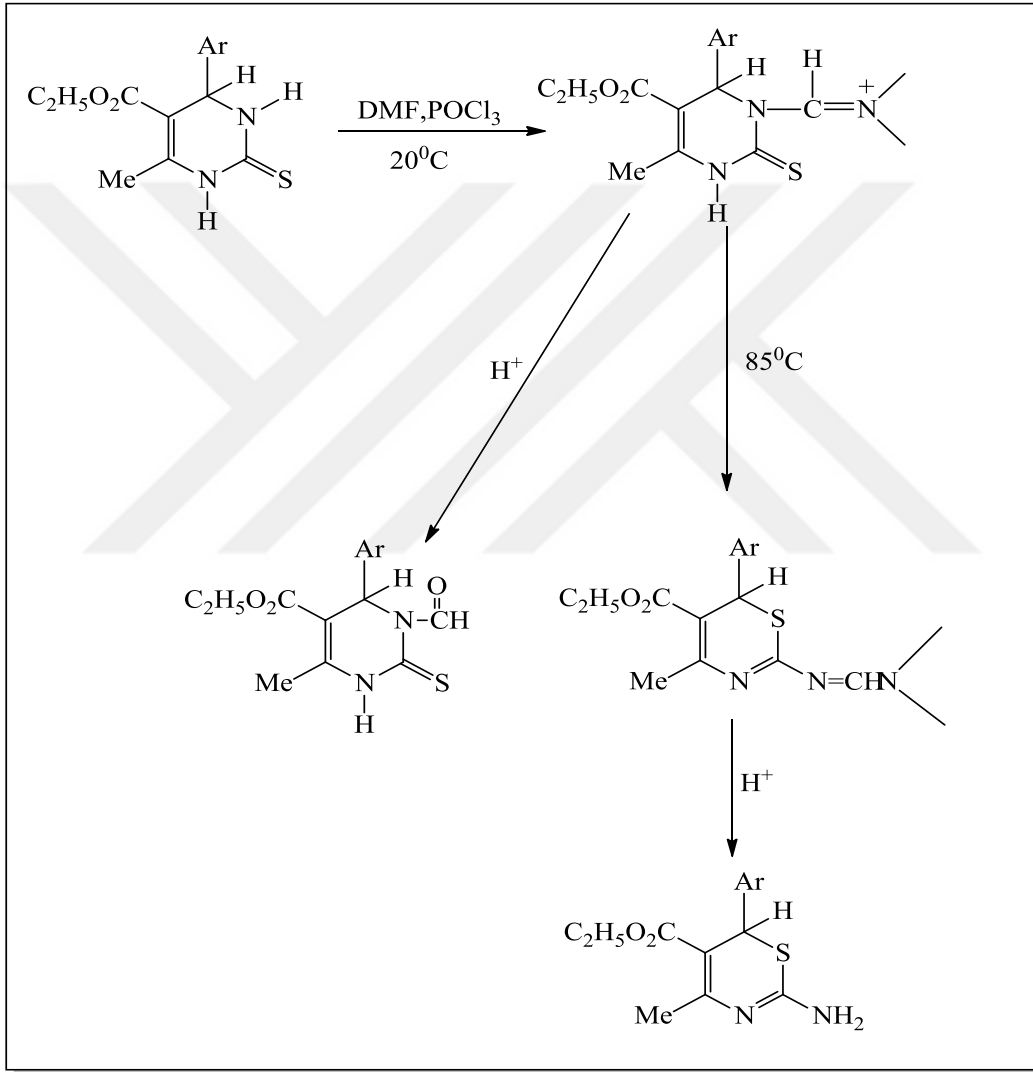
Ziguener ve arkadaşları bromla sübtütüsyon tepkimesinin devamında elde edilen pirimidin türevi bileşikleri uygun çözücü ortamlarında nükleofillerle tepkimeye sokarak 6-sübtütüye pirimidin türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.42) (Ziguener ve ark.,1966).



Şekil 2.42. Ziguener ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

2.2.4. Halka çevrilmeleri, halkanın büyüüp küçülmesi

Kappe ve Roschger pirimidin türevlerinin asit katalizli halka çevrilmelerini dimetil formamid içerisinde fosfor oksiklorür ile gerçekleştirmişlerdir. Bir kaç adımda gerçekleşen bu tepkimede ilginç bir şekilde kükürt ile azot yer değiştirmektedir (Şekil 2.43) (Kappe ve Roschger, 1989).



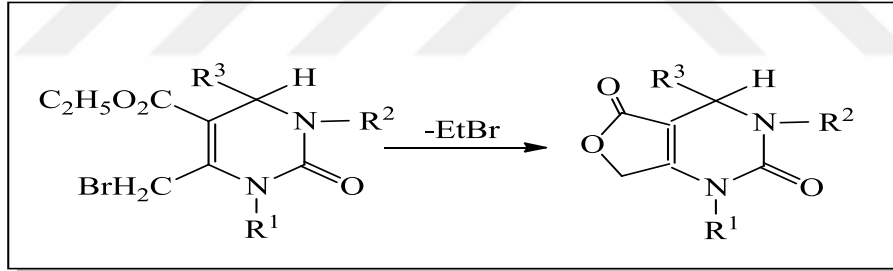
Şekil 2.43. Pirimidin türevlerinin asit katalizli halka çevrilmeleri.

Ashby ve Griffiths pirimidin halkasını büyütmeyi hedefledikleri çalışmada 4-klorometil-1,2,3,4- tetrahidropirimidinden başlayarak değişik halka büyüme reaksiyonları tanımlamışlardır. Bileşiğin uygun nükleofillerle tepkimesi sonucu 7-

sübstitüe-2,3,6,7-tetrahidro-2-okso-1,3- diazepin-5-karboksilatlar elde edilmiştir (Ashby ve Griffiths, 1975).

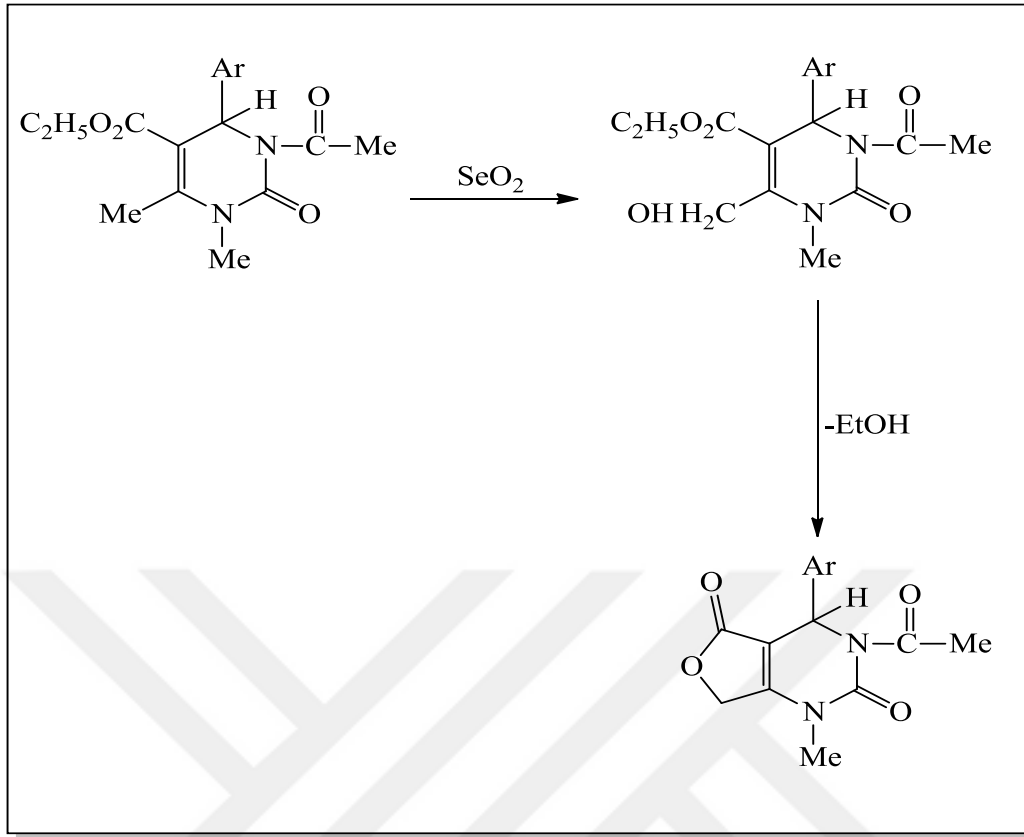
Ashby ve Griffiths halkada küçülme hedefledikleri bir diğer çalışmada ise başlangıç maddesi olarak kullandıkları 4-klorometiltetrahidropirimidin aminlerle muamelesi sonucu halka küçülmesi sayesinde dihidropirolleri sentezlemeyi başarmışlardır (Ashby ve Griffiths, 1975).

Pirimidin türevlerinin halka kondenzasyonu sonucu pirol veya furopirimidinlere dönüştürülmesi amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda halkanın en kolay 5ve 6 konumundan kondenzasyona uğradığı belirlenmiştir. Ziguener ve arkadaşları yaptıkları çalışmada öncelikle metil grubu bulduran pirimidinleri sübstitüsyon tepkimesi sonucu 6 bromometilpirimidinlere dönüştürmüşlerdir. Sonraki aşamada herhangi bir çözücü kullanmadan 6-bromometilpirimidinleri ısıtarak halkadan etil bromür çıkışını sağlamış böylece furo pirimidinleri sentezlemeyi başarmışlardır. Ziguener ve arkadaşları benzer sonuçları dibromo metil türevleriyle de elde etmişlerdir (Şekil 2.44) (Ziguener ve ark., 1966).



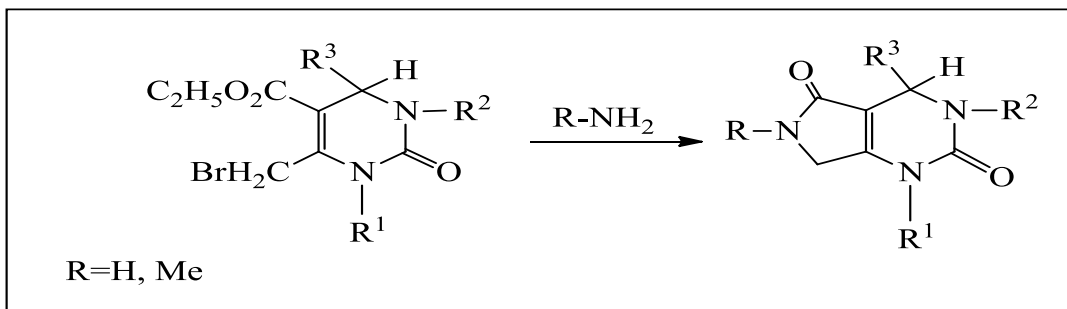
Şekil 2.44. Furo pirimidinlerin sentezi.

Benzer amaçla yapılan bir başka çalışmada Khanina ve Duburs 2 aşamalı bir tepkime süreci sonunda furopirimidinleri sentezlemeyi başarmışlardır. İlk aşamada metil grubu bulduran pirimidin türevinin uygun katalizörlerle oksidasyonu sonucu hidroksi metil türevi elde edilmiştir. İkinci aşamada ise halkadan etanol çıkışıyla birlikte başlayan halkalanma sonucu furopirimidinler oldukça yüksek verimlilik oranlarıyla elde edilmiştir (Şekil 2.45) (Khanina ve Duburs, 1982).



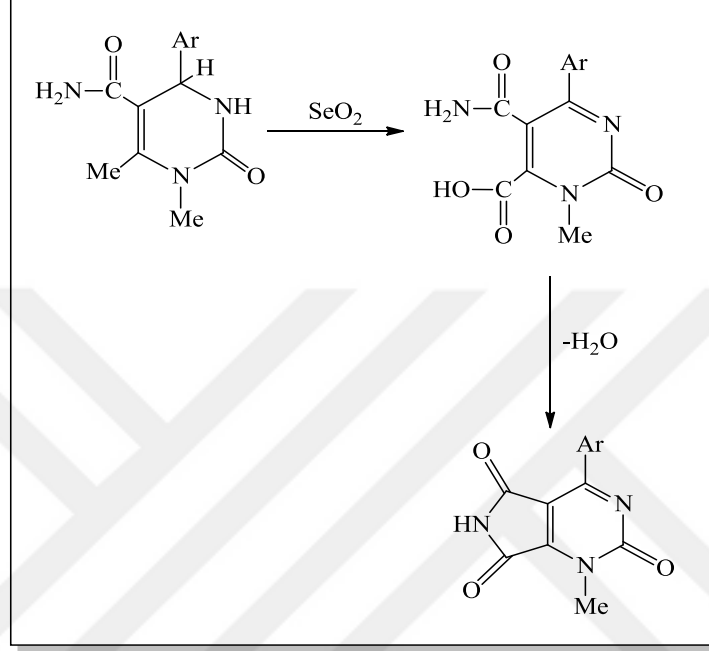
Şekil 2.45. Furo pirimidinlerin sentezi.

Pirolopirimidinlerin sentezlenmesi amacıyla yapılan bir başka çalışmada pirolopirimidinler; furopirimidinlere benzer şekilde sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada hem pirolopirimidinler hem de pirazinopirimidinler elde edilmiştir. 6-bromometilpirimidinlerin etil alkol içerisinde aminlerle tepkimeleri sonucu pirolopirimidinler; dioksan içerisinde hidrazinle tepkimeleri sonucu pirazinopirimidinler elde edilmiştir (Şekil 2.46) (Tozkoparan ve Ertan, 1999).



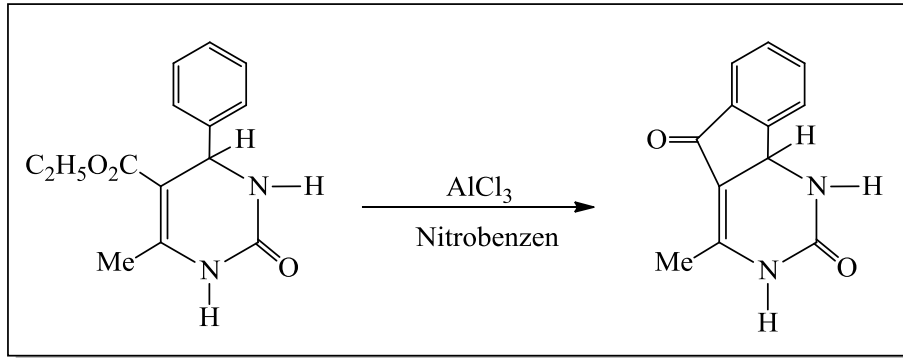
Şekil 2.46. Pirolopirimidinlerin sentezi.

Khanina ve Duburs çıkış maddesi olarak kullandıkları pirimidin -5-karboksamiti pirolopirimidine dönüştürmeyi başarmışlardır. İki aşamalı tepkimenin ilk aşamasında bileşiğin SeO_2 ile oksidasyonu ikinci aşamada ise dehidratasyon ile birlikte pirolopirimidinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.47) (Khanina ve Duburs, 1982).



Şekil 2.47. Pirolopirimidinin sentezi.

Kappe ve Roschger nitrobenzen içinde alüminyum klorür katalizörlüğünde iki halkalı pirimidin türevlerinden hareketle üç halkalı polisiklik sistemleri elde etmeyi başarmışlardır (Şekil 2.48) (Kappe ve Roschger, 1989).

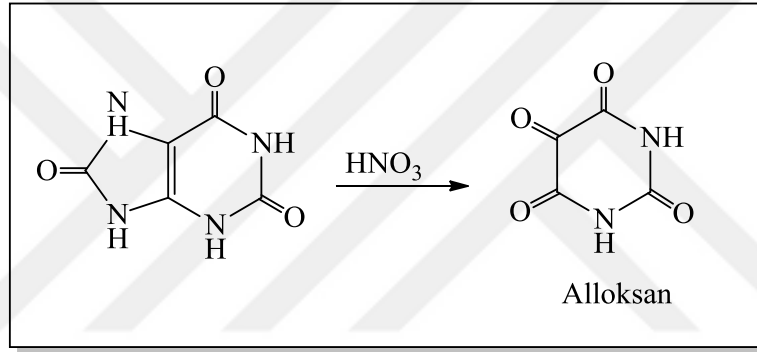


Şekil 2.48. Polisiklik sistemlerin sentezi.

2.3. Pirimidinlerin Sentez Yöntemleri

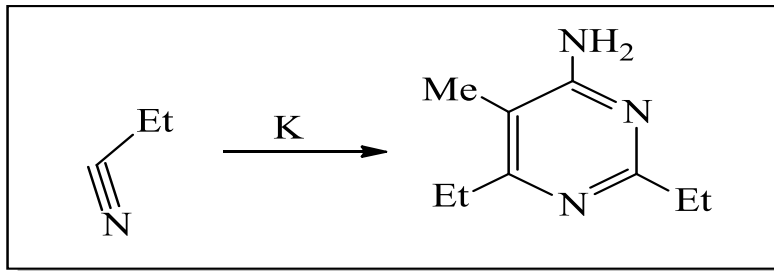
Pirimidin halkası içeren makro moleküllerin sentezlenmesine dönük yaklaşık 200 yıldır birçok çalışma yapılmıştır. Tarihsel süreç içerisinde pirimidin türevlerinin sentezlenmesi amacıyla yapılmış önemli çalışmalar kronolojik sıraya bağlı kalınarak aşağıda verilmiştir.

Literatürde yer alan çalışmaların başında 1818 yılında İtalyan kimyager Luigi Valentino Brugnatelli' nin yaptığı çalışma gelir. Brugnatelli yaptığı çalışmada ürik asitten pirimidin türevi bir bileşik olan alloksanı sentezlemeyi başarmıştır (Şekil 2.49) (Brugnatelli, 1818).



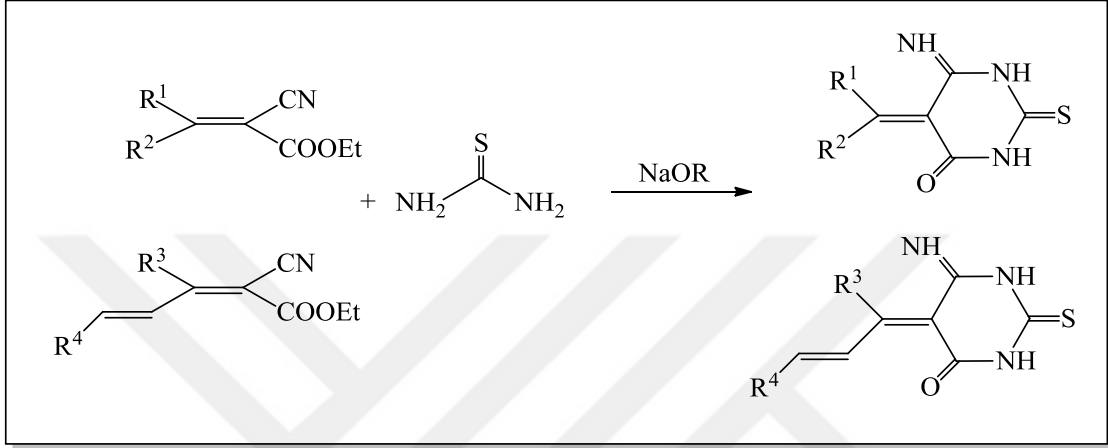
Şekil 2.49. Brugnatelli tarafından yapılan çalışma.

Bu çalışmayı takip eden yıllarda literatürdeki bir başka önemli sentez çalışması Frankland ve Kolbe tarafından yapılmıştır. 1848 yılındaki çalışmada propiyonitril potasyum ile ısıtılmış; yapısında metil, etil ve amino grupları bulunan pirimidin türevi molekül sentezlenmiştir (Şekil 2.50) (Frankland ve Kolbe, 1848).



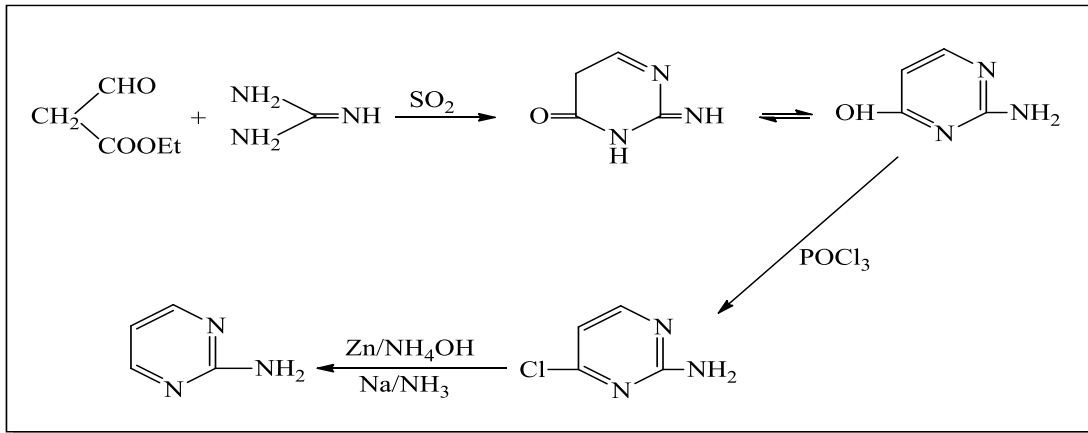
Şekil 2.50. Frankland ve Kolbe tarafından yapılan çalışma.

1932 yılında Hepner ve Frenkenberg, 1951 yılında Papesch ve Schroder, 1954 yılında Blicke ve Godt, yaptıkları benzer nitelikteki çalışmalarla Siyanoasetik asit ve türevleri ile üre veya tiyoürenin bazik ortamdaki tepkimeleri sonucu pirimidin türevi bileşikleri sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.51) (Hepner ve Frenkenberg, 1932; Papesch ve Schroder, 1951; Blicke ve Godt, 1954).



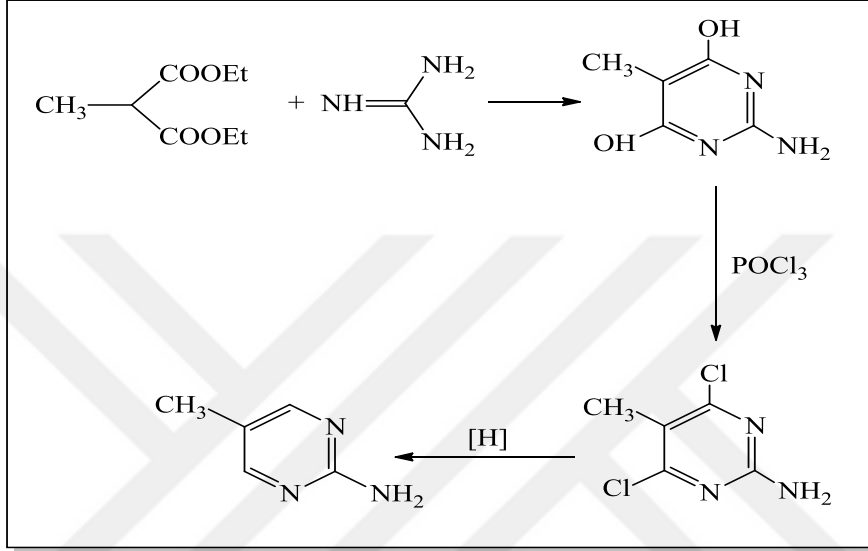
Şekil 2.51. Pirimidin türevi bileşiklerin sentezi.

1940 yılında Roblin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada formilasetik asit etil esterinin guanidinle tepkimesi sonucu farklı pirimidin türevleri başarıyla sentezlenmiştir. İlk aşamada elde edilen 2-amino-4- hidroksipirimidin bileşiğindeki hidroksil grubu önce halojenle sübstitüsyon tepkimesi verir. İkinci aşamada halkadaki halojenin çıkması sonucu aminopirimidin elde edilir (Şekil 2.52) (Roblin ve ark., 1940).



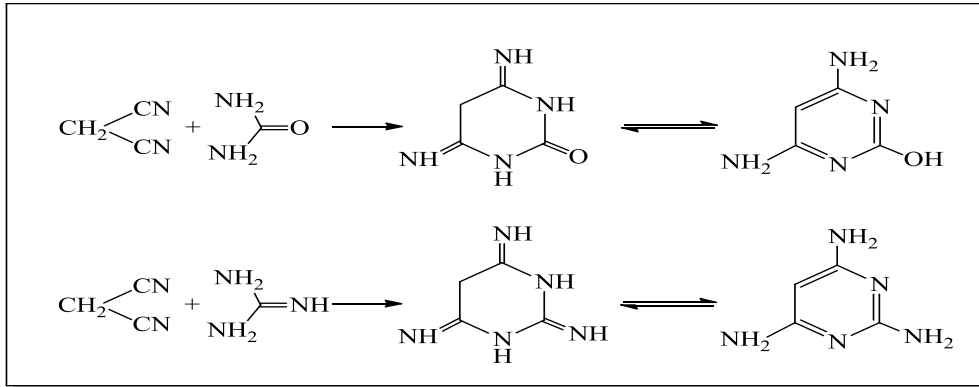
Şekil 2.52. Roblin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

1941 yılında Sprague ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada guanidinle dietil malonatın halkalanması sonucu ilk aşamada 2-amino-4,6-dihidroksi-5-metilpirimidin elde edilmiştir. Daha sonraki aşamalarda bileşik fosfor oksiklorür ile klorlanmış, son basamakta ise asit katalizli dehalojenasyon ile süstitüe aminopirimidin başarıyla sentezlenmiştir (Şekil 2.53) (Sprague ve ark., 1941).



Şekil 2.53. Sprague ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

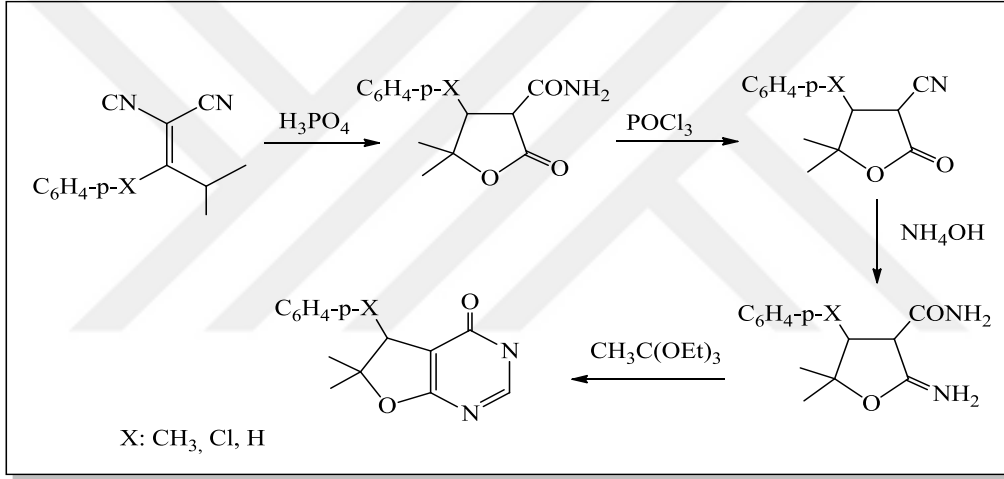
1956 yılında Vanallan ve 1961 yılında West tarafından yapılan benzer nitelikteki çalışmalarla etilsiyanoasetat türevi moleküller sodyum etanoat katalizörlüğünde üre tiyöre veya guanidin ile siklokondenzasyon tepkimesi sonucu pirimidin halkası içeren makromoleküllere dönüştürülmüştür (Şekil 2.54) (Vanallan 1956, West 1961).



Şekil 2.54. Vanallan ve West tarafından yapılan çalışma.

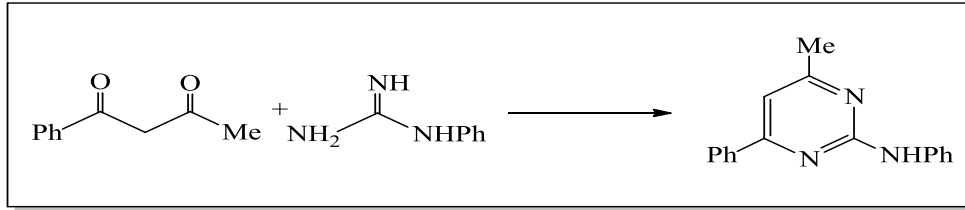
Literatür incelendiğinde yaklaşık son 50 yıl içerisinde pirimidin halkası içeren bileşiklerin sentezlenebilmesi için yapılan çalışmalarda oldukça ciddi bir artışın olduğu görülmektedir.

1970 yılında Campaigne ve Ellis tarafından, furan halkası üzerinden pirimidin halkası meydana getirilmiştir. Pirimidin türevlerinin sentezinde kullanılan bu yöntem keşfedildikten sonra farklı bilim insanları tarafından yoğunluklu olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada ilk aşamada malonnitril türevlerinden çeşitli furan türevleri hazırlanmış, elde edilen bu furan türevlerinin trietilortoformat veya trietilortoasetat ile reaksiyonlarından oldukça yüksek verimlerle pirimidin türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.55) (Campaigne ve Ellis, 1970).



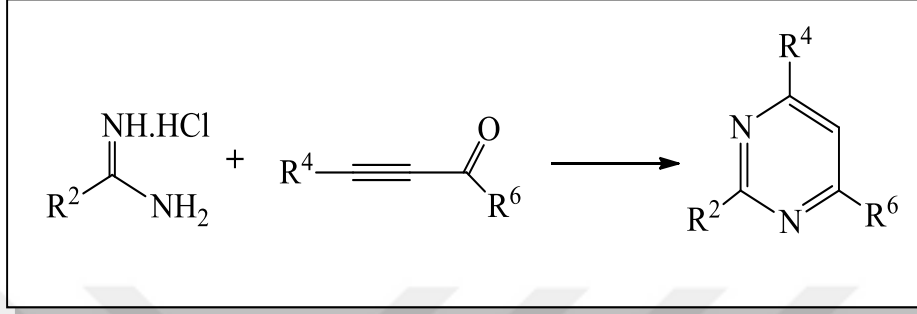
Şekil 2.55. Campaigne ve Ellis tarafından yapılan çalışma.

20. yüzyıldaki bir başka sentez çalışmasında Wendelin dionlarla guanidin türevlerinin bütil alkol içerisindeki tepkimeleri sonucu pirimidin türevi yapıları yüksek verimlilikle sentezlemeyi başarmıştır (Şekil 2.56) (Wendelin, 1983).



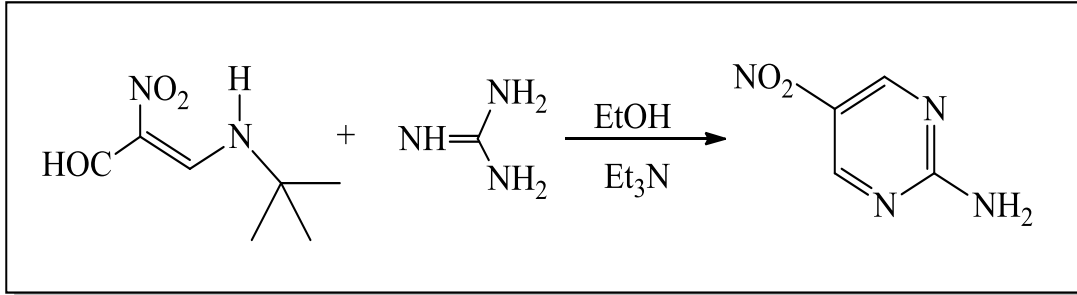
Şekil 2.56. Wendelin tarafından yapılan çalışma.

2004 yılındaki çalışmada Bagley ve çalışma grubu pirimidin türevi bileşiği sentezlemeyi başarmışlardır. Sentez tepkimesinde amidin hidroklorür ile etinilkarbonilin asetonitril içerisinde 2 saat kaynatılması sonucu halkalanma gerçekleşmiştir (Şekil 2.57) (Bagley ve ark., 2004).



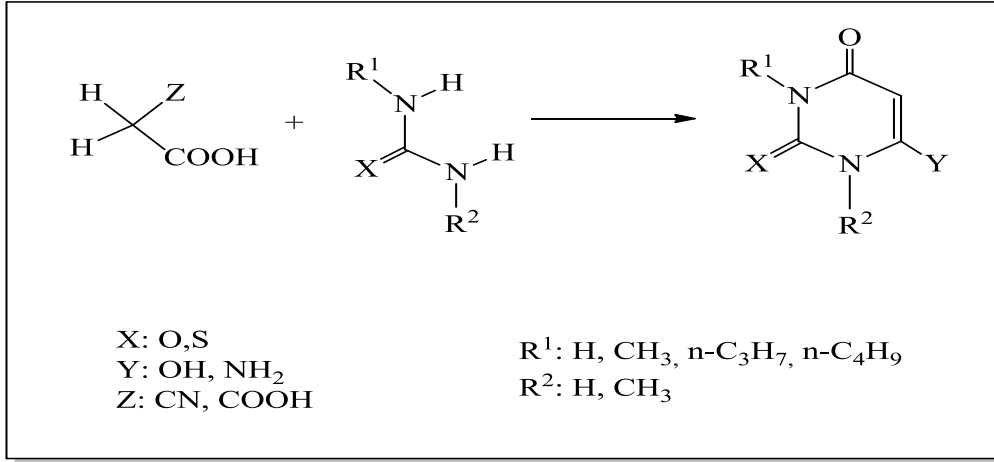
Şekil 2.57. Bagley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

2004 yılında Nishiwaki ve arkadaşları guanidin ile 3-(ter-bütülamino)-2-nitroakrilaldehitin etil alkol içerisinde trietilamin katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu sonucu pirimidin bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.58) (Nishiwaki ve ark., 2004).



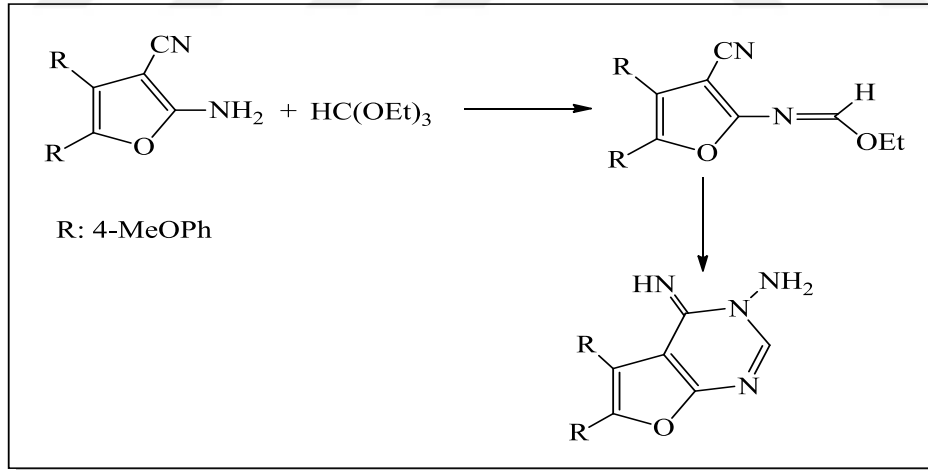
Şekil 2.58. Nishiwaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

Devi ve Bhuyan tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada asetanhidrit içerisinde oldukça yüksek verimde pirimidin türevleri elde edilmiştir. Çalışmada çıkış maddeleri olarak farklı sübtitüe üre ve tiyoüre türevleri ile siyano asetik asit ve malonik asit kullanılmıştır. Ürün olarak sübtitüe azot grupları içeren hidroksi ve amino okso ve tiyoksopirimidin türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.59) (Devi ve Bhuyan, 2005).



Şekil 2.59. Devi ve Bhuyan tarafından yapılan çalışma.

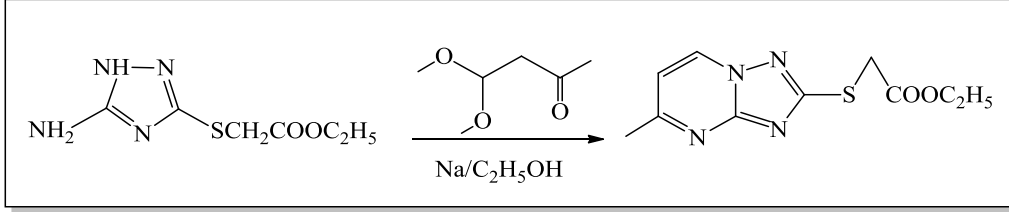
2006 yılında Shaker tarafından yapılan çalışmada furan türevleri çıkış maddesi olarak kullanılarak pirimidin türevleri elde edilmiştir. Furan türevi ilk aşamada etilortoformat ile tepkimeye sokulmuş elde edilen ara ürün hidrazin hidrat ile tepkimeye sokularak pirimidin halkası içeren bileşik yüksek verimlilikle elde edilmiştir (Şekil 2.60) (Shaker, 2006).



Şekil 2.60. Shaker tarafından yapılan çalışma.

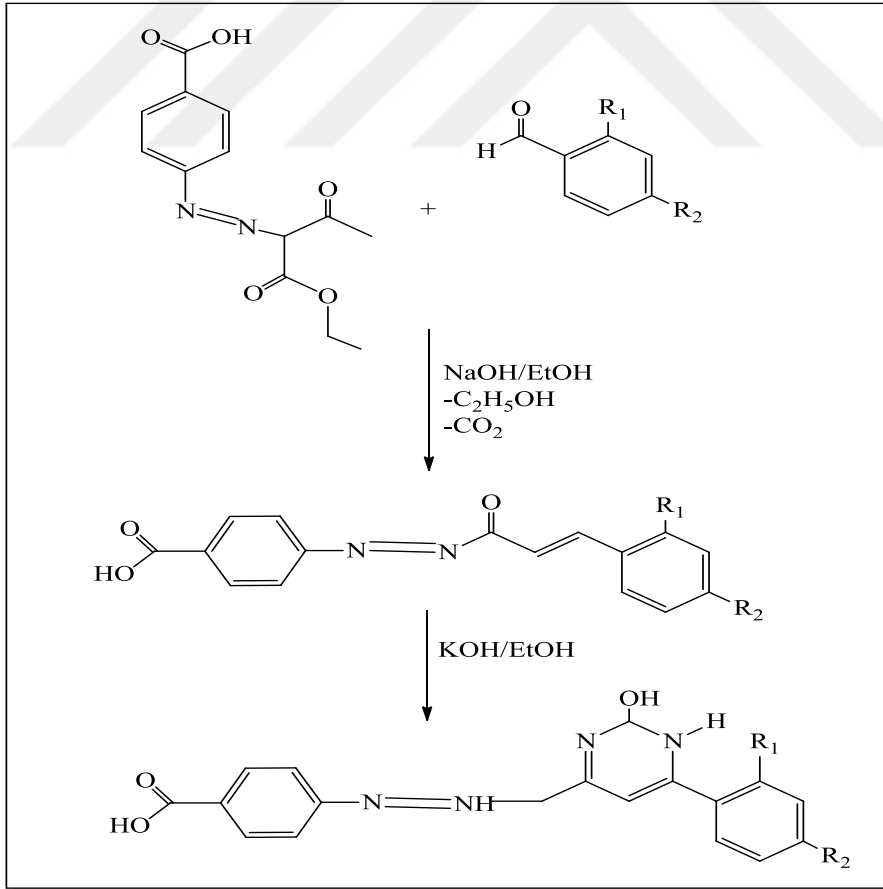
2007 yılında yapılan başka bir çalışmada Adib ve arkadaşları izonitril dialkil asetilendikarboksilat ve amit türevi bileşiği diklorometan içerisinde karıştırmış ve pirimidopirimidin türevi makromolekülü yüksek verimlilikle elde etmişlerdir (Adib ve ark., 2007).

2008 yılında Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada etil alkol-sodyum karışımı içerisinde triazol türevinin asetaldehit dimetil asetat ile tepkimesi sonucu pirimidin türevi bileşik elde edilmiştir (Şekil 2.61) (Chen ve ark., 2008).



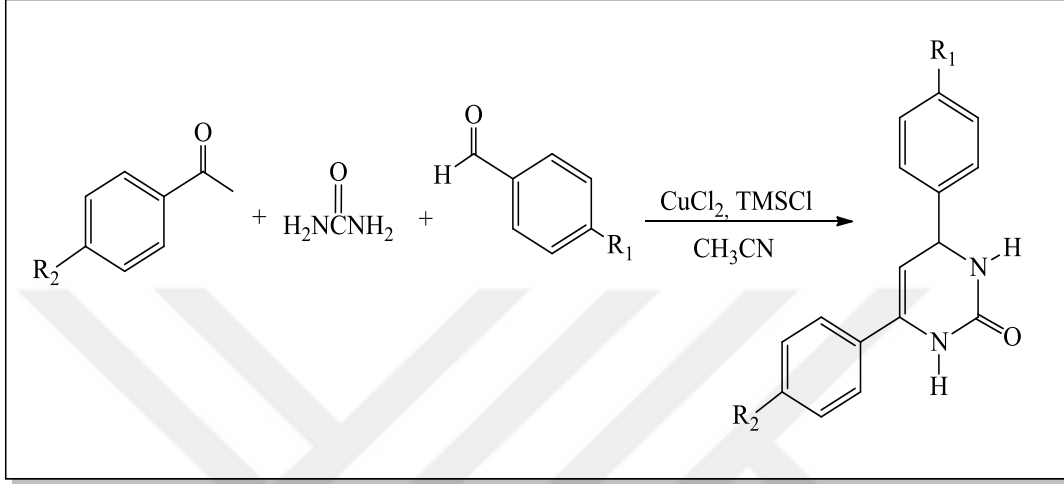
Şekil 2.61. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

Trivedi ve arkadaşları bazik ortamda gerçekleştirdikleri tepkimenin ilk aşamasında kalkon türevi bir yapı sentezlemiş; ikinci aşamada ise bu bileşiği, pirimidin türevi bir yapıya dönüştürmeyi başarmışlardır (Şekil 2.62) (Trivedi ve ark., 2008).



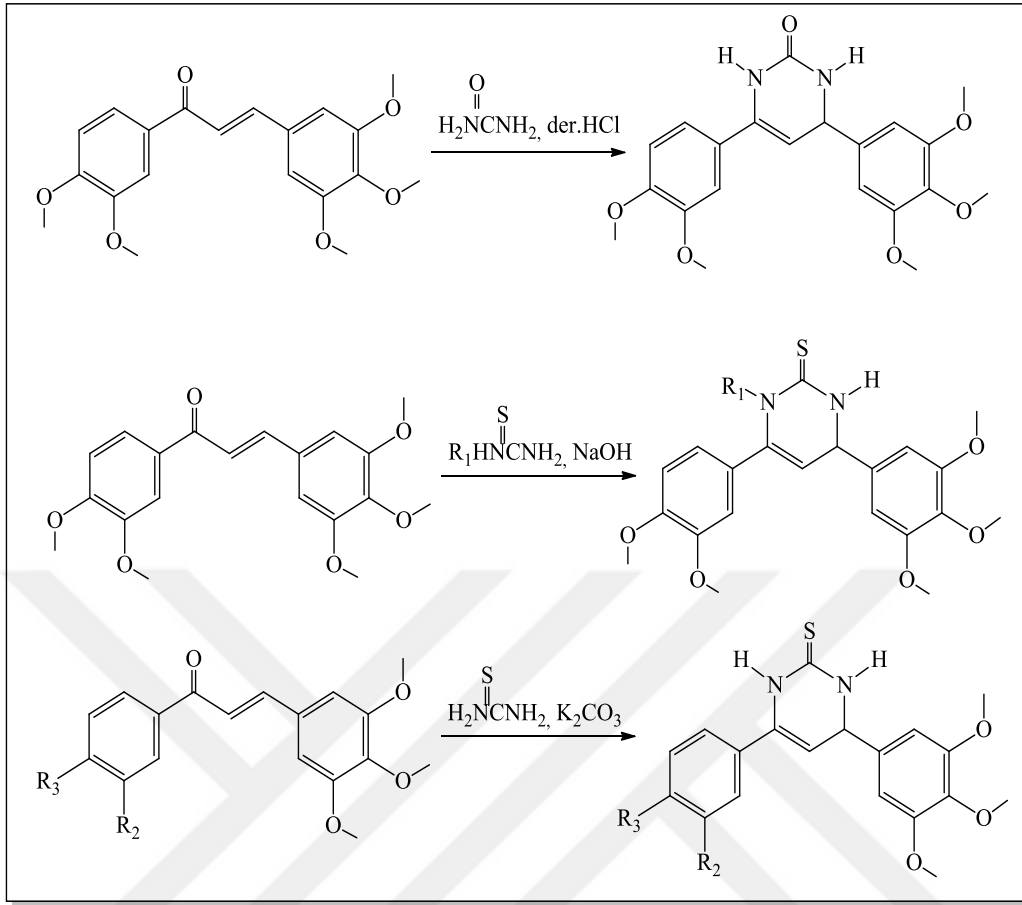
Şekil 2.62. Trivedi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

2010 yılında Aghayan-mirza ve arkadaşları asetonitril içerisinde karbonil grubu içeren bileşiklerle ürenin CuCl_2 ve TMSCl katalizörlüğündeki tepkimesi sonucu pirimidin halkası içeren bileşiği oldukça yüksek verimle sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.63) (Aghayan-mirza ve ark., 2010).



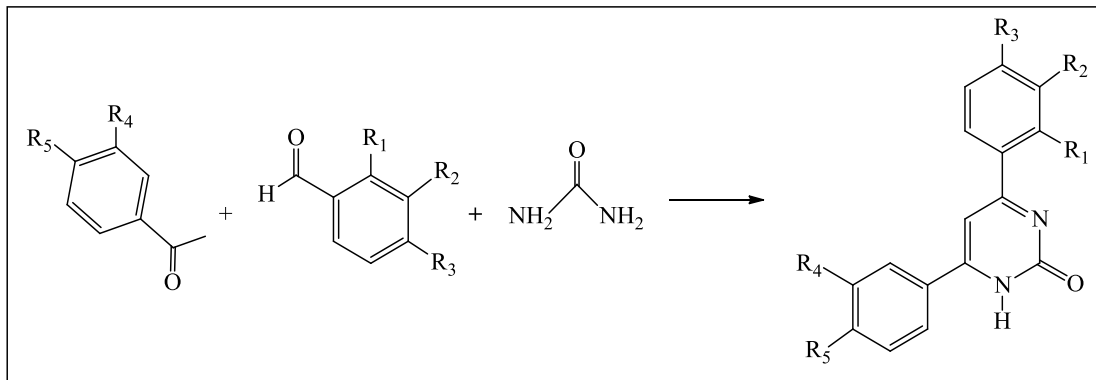
Şekil 2.63. Aghayan-mirza ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

Literatürde pirimidin halkası içeren bileşiklerin sentezlenebilmesi için kalkon türevlerinin çıkış maddesi olarak kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde 2011 yılında Sherif ve arkadaşları kalkon bileşiklerinin hem asidik hem de bazik ortamda üre ve tiyoüre ile tepkimelerini incelemiş, oldukça yüksek bir verimlilik oranıyla pirimidin çekirdeği içeren kompleks yapıları sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.64) (Sherif ve ark., 2011).



Şekil 2.64. Sherif ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

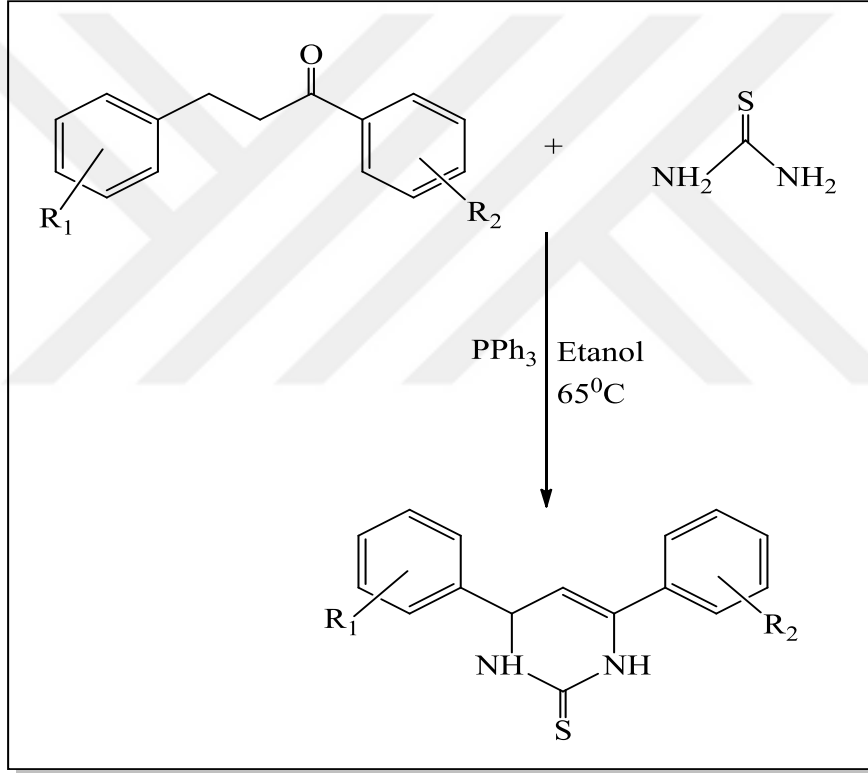
2011 yılında Dai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada karbonil grubu bulunduran bileşiklerin çözücüsüz ortamda üre ile tepkimesi sonucu pirimidin halkasına sahip bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.65) (Dai ve ark., 2011).



Şekil 2.65. Dai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

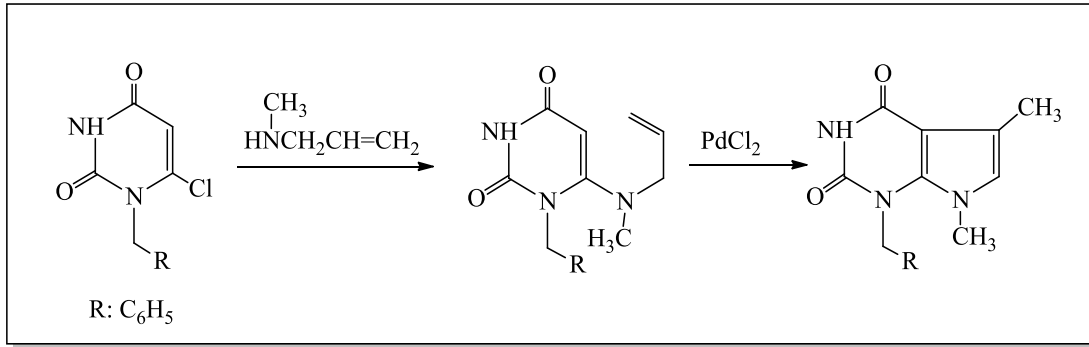
Benzer bir çalışmada 2012 yılında Dinakaran ve arkadaşları farklı aldehitler kullanarak bazik ortamda ve etil alkol içerisinde kalkon bileşikleri elde etmişlerdir. Elde edilen kalkon türevlerinin üre ve tiyüre ile bazik ortamdaki tepkimleri sonucu pirimidin türevi makromoleküller yüksek verimlilikle sentezlenmişlerdir (Dinakaran ve ark., 2012).

Aswin ve arkadaşları 2014 yılında 1,3-diaril-2-propen-1-on'ların üre veya tiyüre ile tepkimesi sonucu pirimidin halkası içeren türev bileşikleri yüksek verimlilik oranlarıyla ve oldukça kısa bir reaksiyon süresinde sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.66) (Aswin ve ark., 2014).

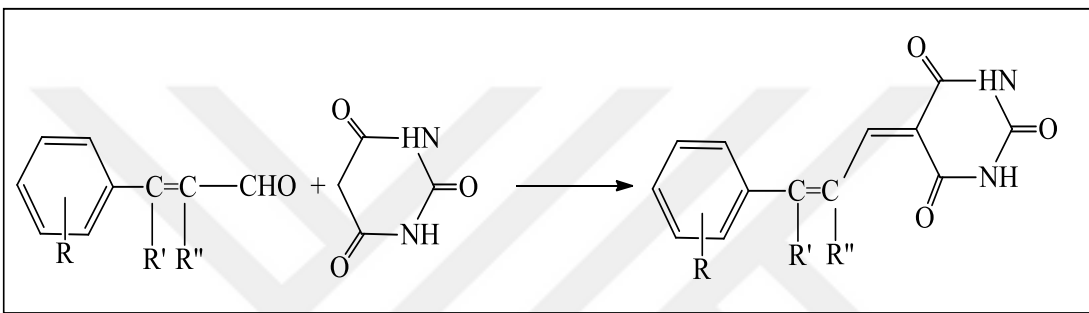


Şekil 2.66. Aswin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

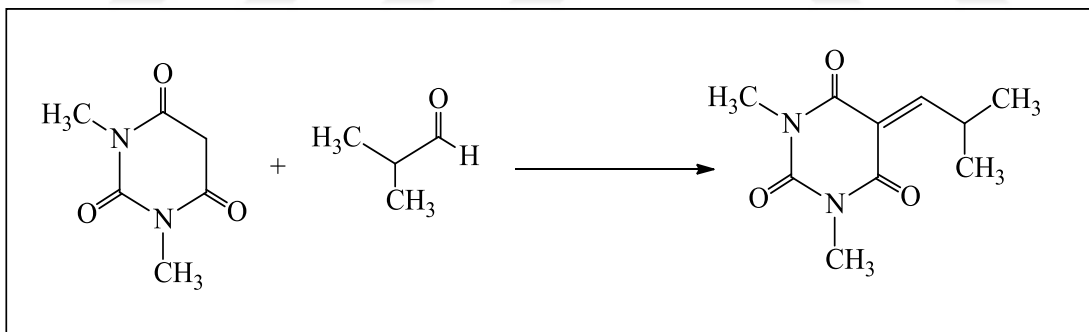
Ayrıca literatür incelendiğinde pirimidin sentez çalışmalarının yanısıra pirimidin türevi bileşiklerin birbirlerine dönüştürüldüğü birçok çalışma da mevcuttur. Aşağıda bu çalışmalardan bazılarına yer verilmiştir.



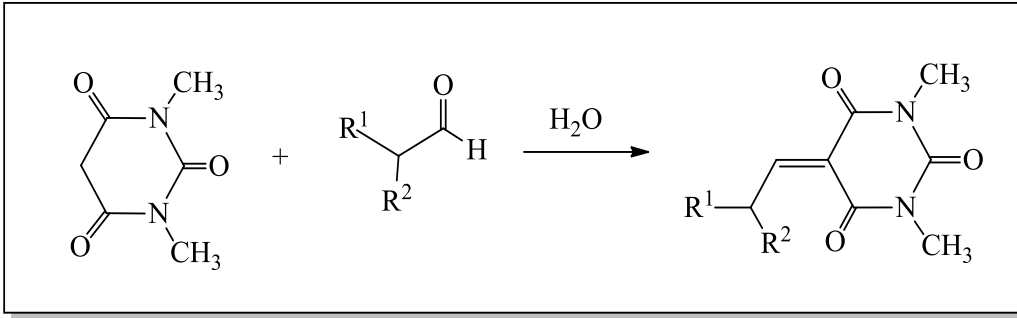
Şekil 2.67. Itoh ve Ishikawa tarafından yapılan çalışma (Itoh ve Ishikawa, 1989).



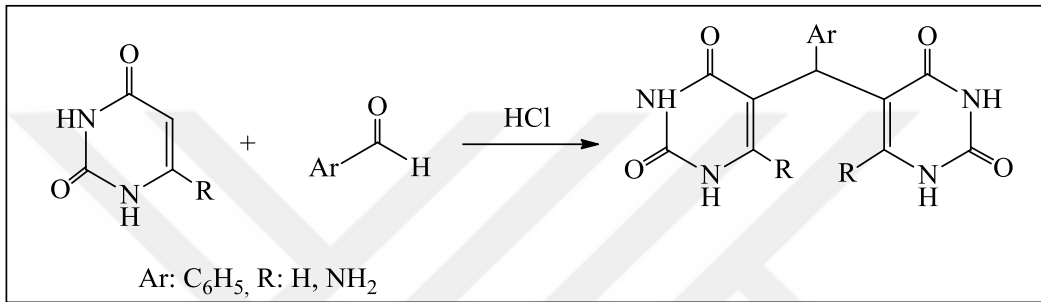
Şekil 2.68. Reddy ve Nagaraj tarafından yapılan çalışma (Reddy ve Nagaraj, 2007).



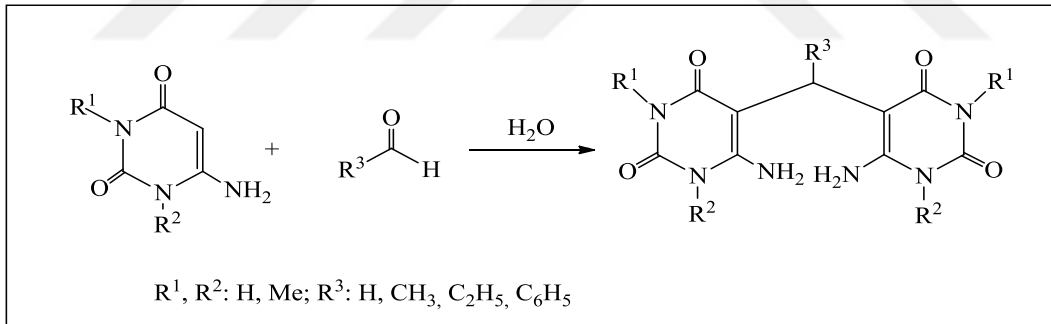
Şekil 2.69. Bolte ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Bolte ve ark., 1982).



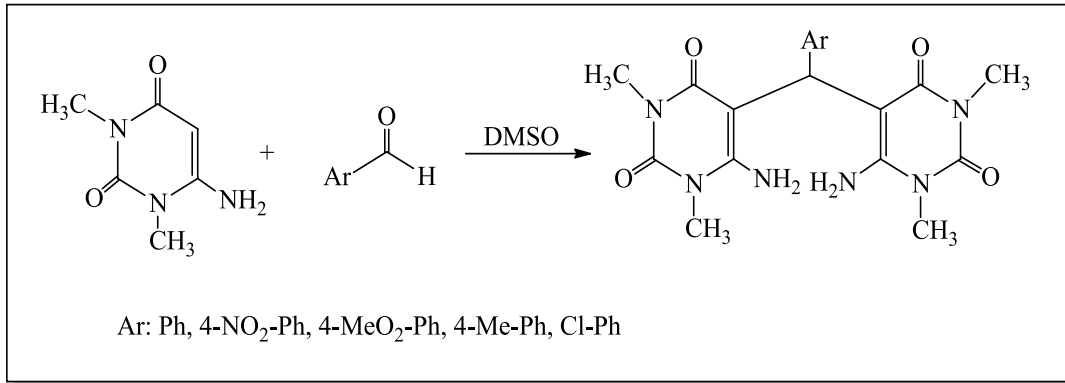
Şekil 2.70. Sarıkaya tarafından yapılan çalışma (Sarıkaya, 2008).



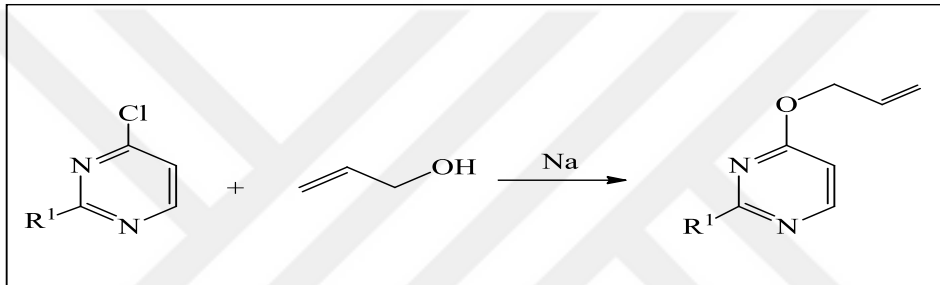
Şekil 2.71. Lam ve Pridgen tarafından yapılan çalışma (Lam ve Pridgen, 1986).



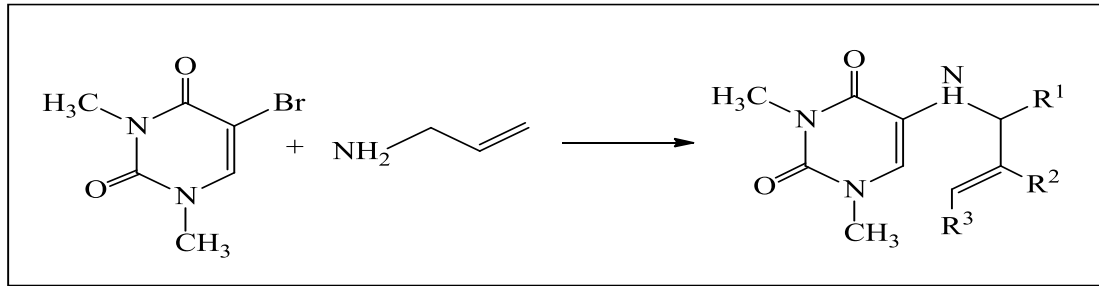
Şekil 2.72. Pfeleiderer ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Pfeleiderer ve ark., 1966).



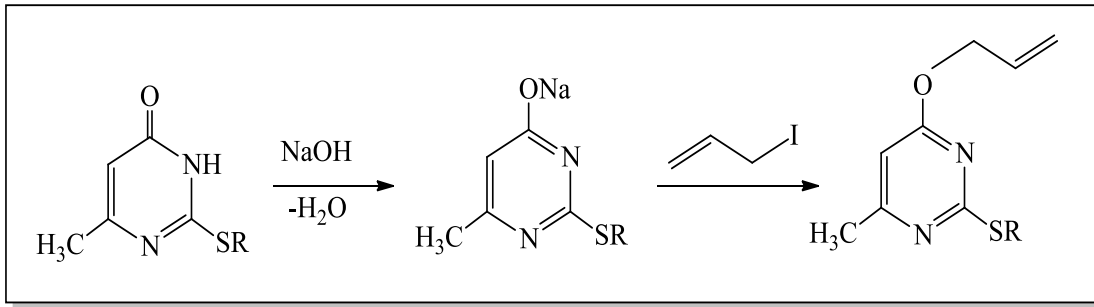
Şekil 2.73. Azizian ve Mohammadizadeh tarafından yapılan çalışma (Azizian ve Mohammadizadeh, 2006).



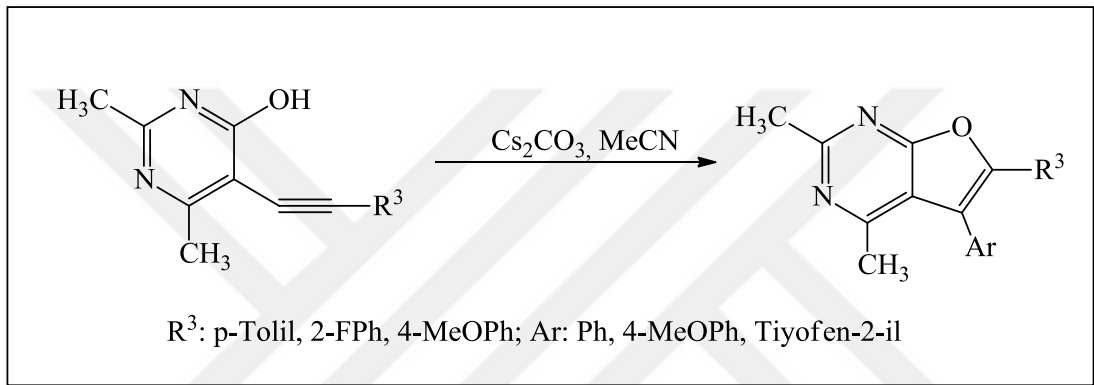
Şekil 2.74. Minnemeyer ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Minnemeyer ve ark., 1961).



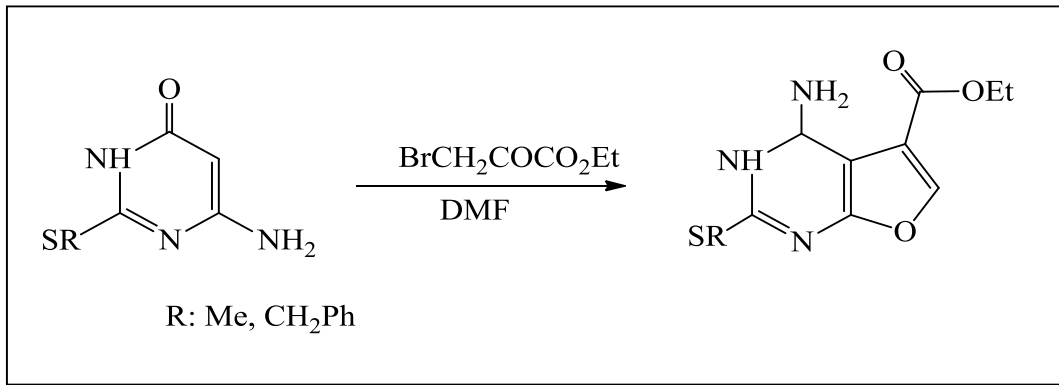
Şekil 2.75. Kawahara ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Kawahara ve ark.,1985).



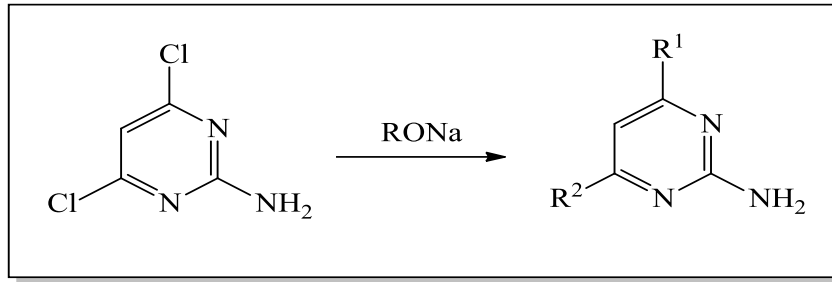
Şekil 2.76. Rakhimov ve Titova tarafından yapılan çalışma (Rakhimov ve Titova, 2005).



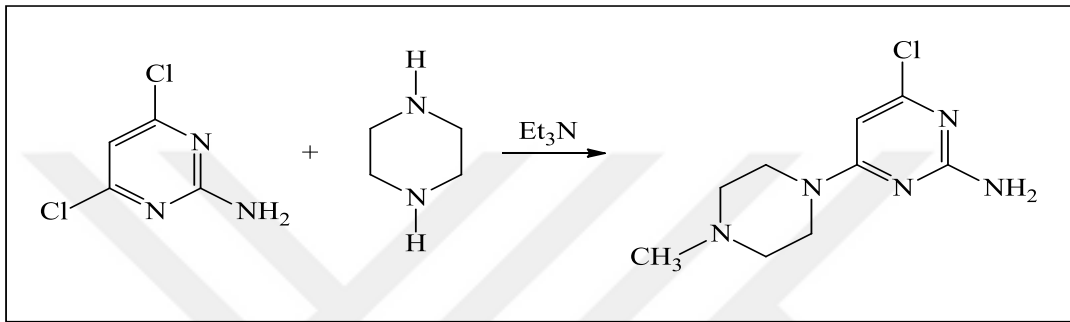
Şekil 2.77. Liu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışma (Liu ve ark., 2007).



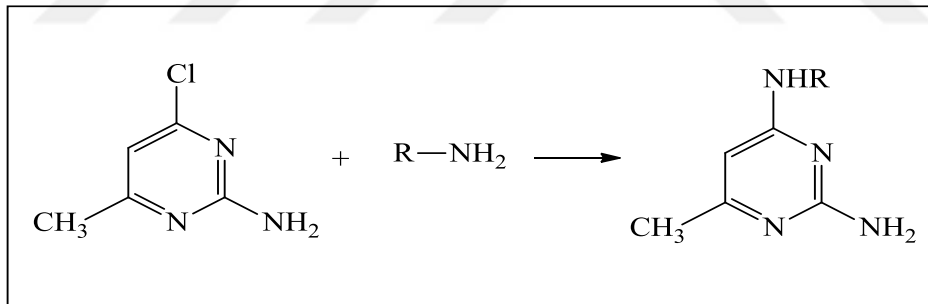
Şekil 2.78. Masevicius ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Masevicius ve ark., 2009).



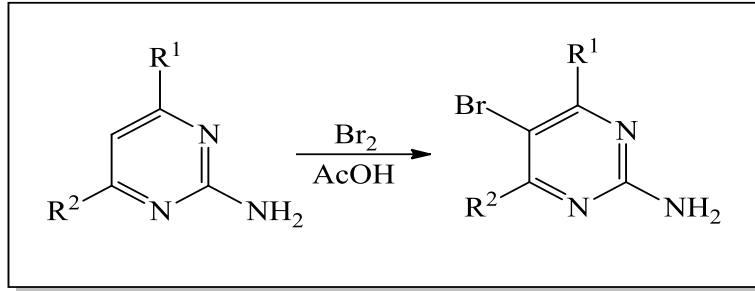
Şekil 2.79. Rose ve Tuey tarafından yapılan çalışma (Rose ve Tuey, 1946).



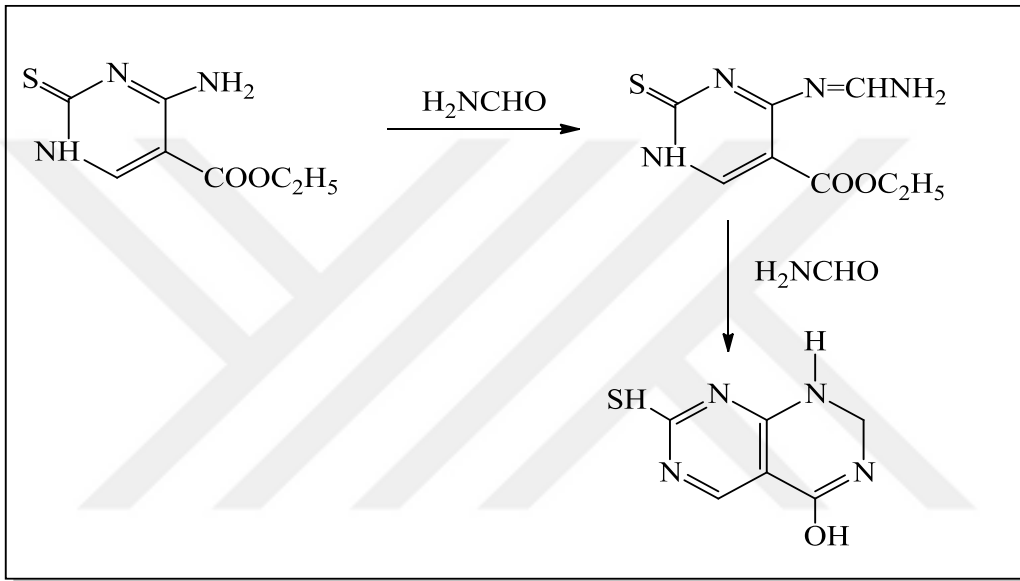
Şekil 2.80. Altenbach ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Altenbach ve ark.,2008).



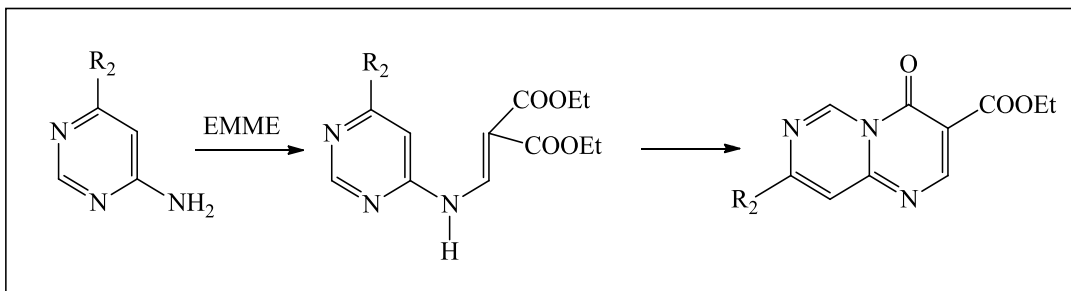
Şekil 2.81. Maggiolo ve Phillips tarafından yapılan çalışma (Maggiolo ve Phillips, 1951).



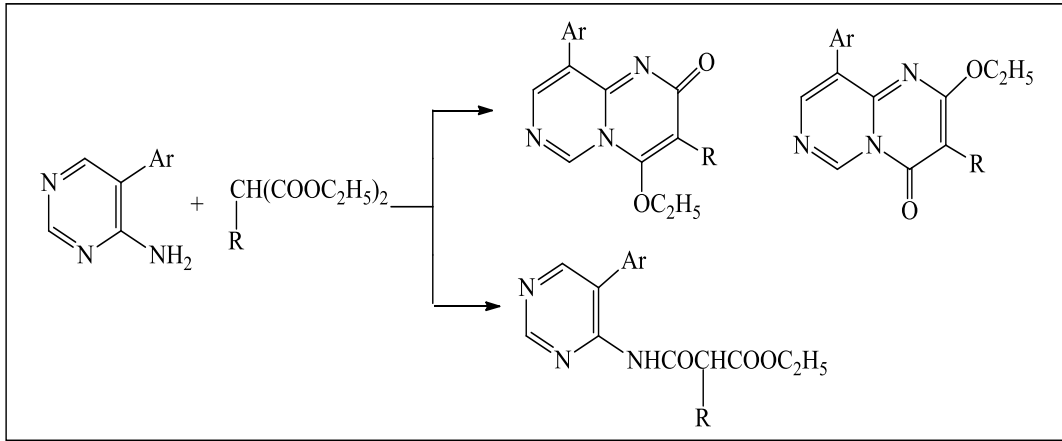
Şekil 2.82. Charles ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma (Charles ve ark., 1945).



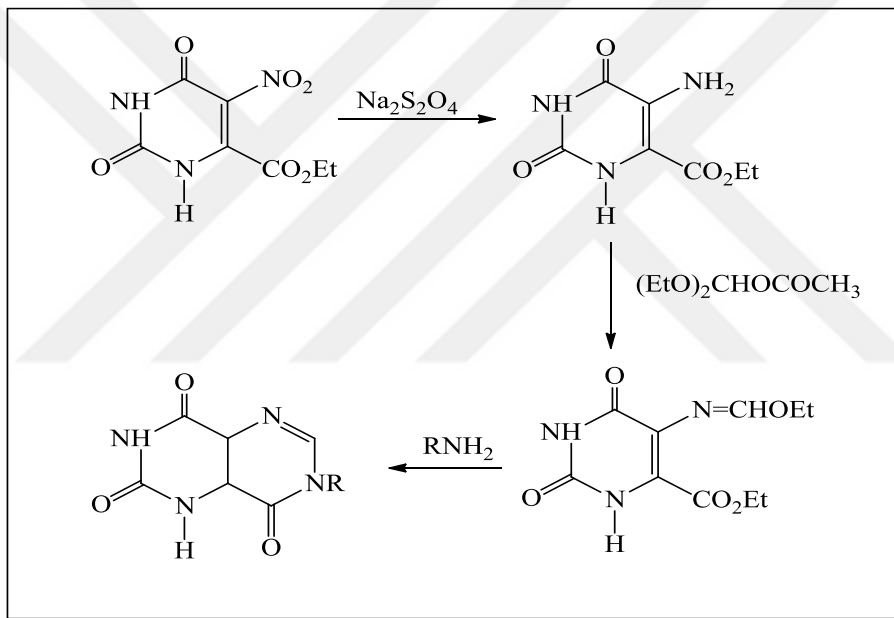
Şekil 2.83. Dymicky ve Caldwell tarafından yapılan çalışma (Dymicky ve Caldwell, 1962).



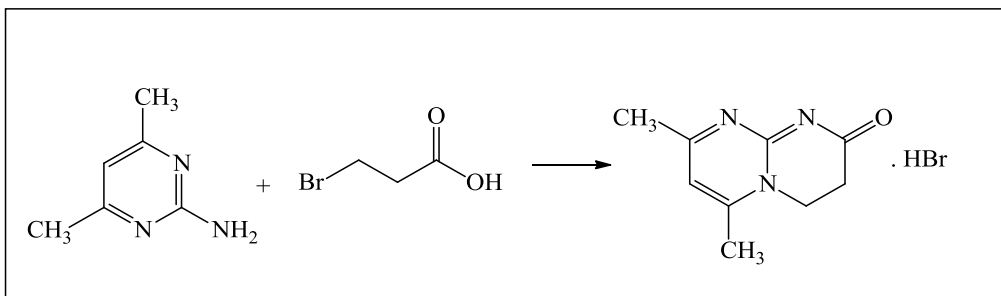
Şekil 2.84. Matsumoto ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma (Matsumoto ve ark.,1980).



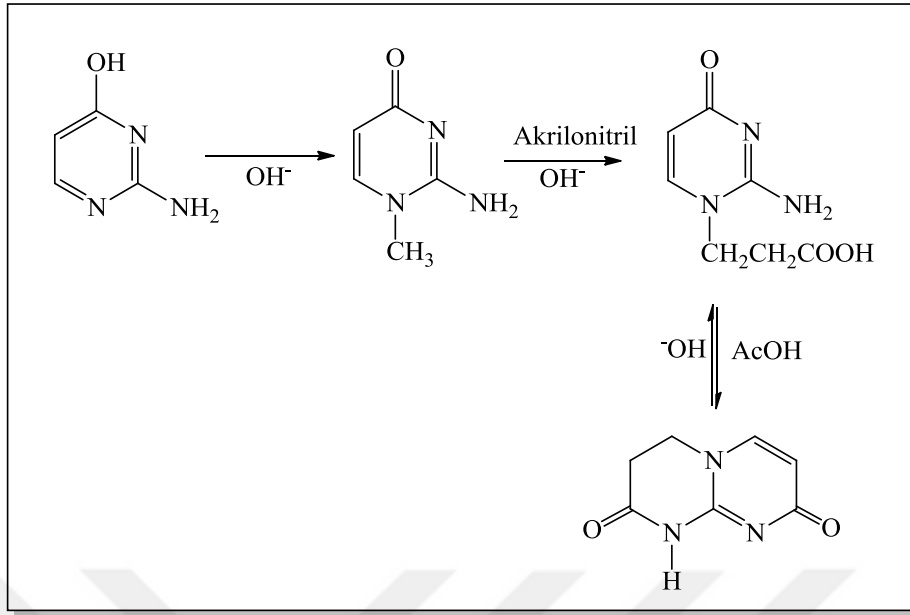
Şekil 2.85. Koemtjopoulou tarafından yapılan çalışma (Koemtjopoulou, 1986).



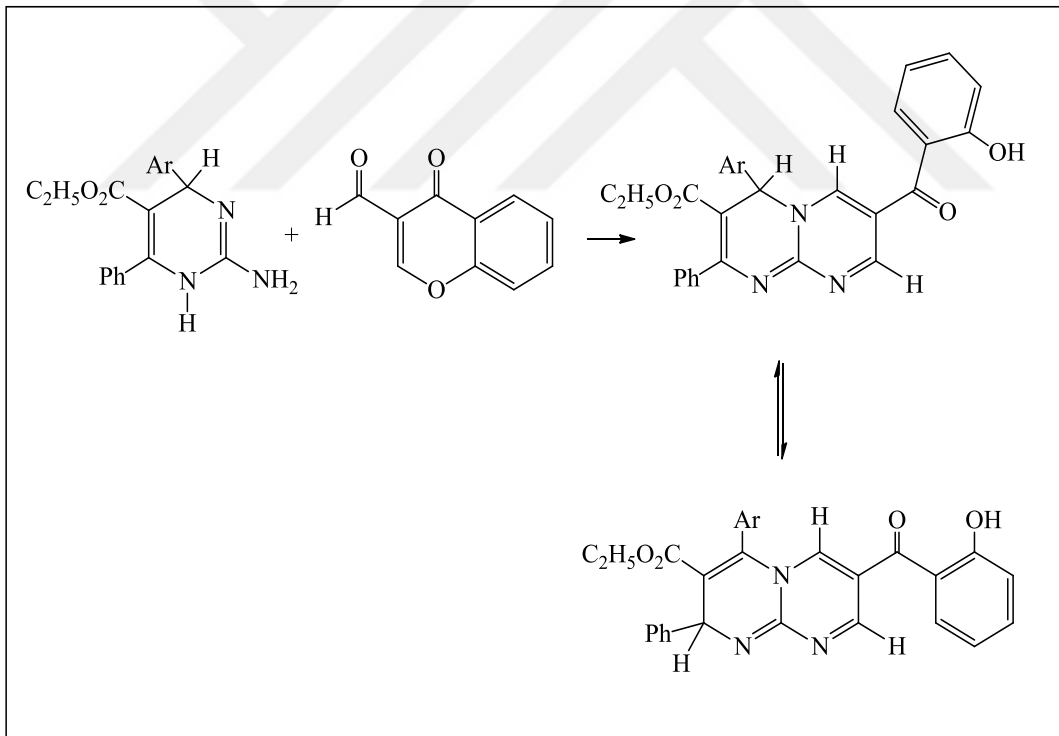
Şekil 2.86. Pendergast ve Nhall tarafından yapılan çalışma (Pendergast ve Nhall, 1986).



Şekil 2.87. Hurd ve Hayao tarafından yapılan çalışma (Hurd ve Hayao, 1955).



Şekil 2.88. Angier ve Curran tarafından yapılan çalışma (Angier ve Curran, 1961).



Şekil 2.89. Eynde ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma (Eynde ve ark., 2001).

Yukarıda verilen sentez tepkimeleri incelendiğinde birçoğunda ikiden fazla çıkış maddesinin kullanıldığı ve başlangıç maddelerinin aynı anda ve tek kaptaki reaksiyona

girdiği görülür. Genel olarak multikomponent reaksiyonlar denilen bu reaksiyonlarla ilgili ayrıntılı bilgi aşağıda verilmiştir.

2.4. Multikomponent Reaksiyonlar

Karbon kimyası olarak bilinen organik kimya ana bilim dalının en temel hedeflerinden biri yeni ve orijinal bileşiklerin sentezlenmesi ve sentezlenen moleküllerin yapılarının çok yönlü olarak incelenmesidir. Bu amaçla yüzyıllardır birçok çalışma yapılmış; denenen farklı tepkime türleri ile yeni ve orijinal moleküller başarıyla sentezlenmiştir.

Organik kimya kaynaklarında ve bilimsel platformlarda yayınlanan organik sentez tepkimelerinin bir çoğu iki çıkış maddesi ile başlatılan klasik organik kimya tepkimeleridir. Üç veya daha fazla çıkış maddesinin kullanıldığı reaksiyonlar uzunca bir dönem sentez tepkimelerinin ilginç ve gizemli bir türü olarak kabul edilmiştir. Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalar genel olarak multikomponent reaksiyonlar olarak adlandırılan bu çalışma alanlarının fırsatlarla dolu olduğunu ortaya koymuştur (Weber, 1999).

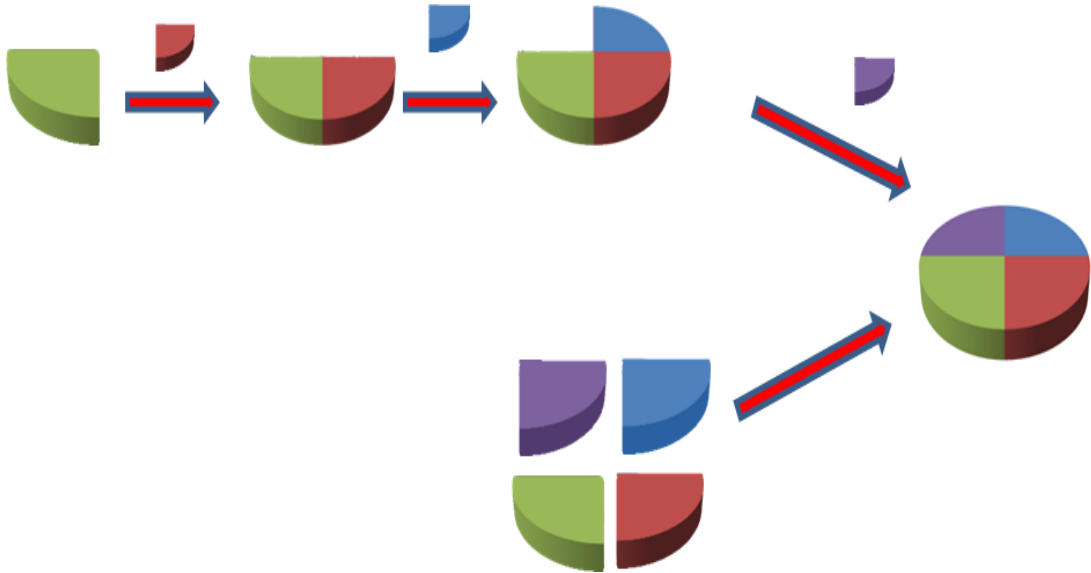
Çok bileşenli tepkimeler, hedef ürüne ulaşabilmek için iki başlangıç maddesiyle tepkimenin başlatıldığı klasik organo-sentez tepkimelerinden farklı olarak üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin aynı anda ve tek kapta (one-pot) birleştirildiği ve hedef ürünün başlangıç maddelerinin tamamınının yapısal parçacıklarını bünyesinde barındırdığı hızlı ve verimli bir kimyasal prosesler bütünü olarak tanımlanabilir (Zhu ve Biernayme, 2005).

Yer kürenin kara, deniz ve atmosfer gibi tabakalarında organik tepkimeler sonucu yeni ürünlerin meydana gelmesi süreci yüzbinlerce yıl önce başlamış, oldukça uzun ve zengin bir süreçtir. Bu süreç içerisinde dünyamızda sayıları milyarla ifade edilebilecek orijinal organo kimyasal bileşik oluşmuştur. Yapılan çalışmalar bu sentez ve oluşum tepkimelerinin çok büyük bir kısmının iki bileşenli klasik sentez tepkimelerinden daha çok birçok çıkış maddesinin yer aldığı multikomponent reaksiyonlar olduğunu ortaya koymuştur. Yani laboratuvar ortamında geçmişi birkaç yüzyılı bulan multikomponent reaksiyonlar dünyamızda milyonlarca yıldır devam eden doğal süreçlerin önemli bir bileşenidir (Ugi ve ark., 1998).

İlk yapılan multikomponent reaksiyonlarda bu reaksiyon türünün klasik reaksiyonlara göre zaman ve enerji açısından oldukça avantajlı bir yöntem olduğu tespit edilmiştir (Stribing ve ark., 2005).

Multikomponent reaksiyonlar veya literatürdeki yaygın kullanım şekliyle çok bileşenli tepkimeler; hedef ürünün sentezlenebilmesi için çıkış maddelerinin tamamının tek kapta ve aynı anda birleştirildiği tepkimelerdir. Hedef ürün çıkış maddelerinin tamamının yapısal parçacıklarından oluşur. Üç veya daha fazla bileşenin aynı anda ve tek kapta kullanılması, sağladığı yüksek verimliliğin yanısıra mükemmel bir yapısal ve işlevsel çeşitlilik seviyesi sunar (Ryabukhin, 2007).

Çok bileşenli tepkimeler; her bir basamakta oluşan ürünlerin fonksiyonel özelliklerine bağlı olarak bir sonraki basamakta dönüşüme uğradığı hızlı ve verimli bir süreçtir. Klasik sentez tepkimelerinden farklı olarak, multikomponent reaksiyonlarda hedeflenen ürün, ara basamakta oluşan araürünler izole edilmeden, tepkime işleyişi değiştirilmeden veya çıkış maddeleri ilave edilmeden aynı anda tek-kap yöntemiyle sentezlenmektedir. Bu tarz sentez yöntemlerinde, istenmeyen araürünlerin saflaştırılması gerekmedikinden gereksiz zaman ve enerji kaybının önüne geçmek mümkün hale gelmektedir (Ugi ve ark., 1998).



Şekil 2.90. Klasik ve multikomponent reaksiyonlar (Stribing ve ark., 2005).

Multikomponent reaksiyonlar literatürde çalışmayı yapan bilim insanlarına ve çıkış maddesi olarak kullanılan bileşik sayısına göre Passerini-3CR veya Ugi-4CR şeklinde adlandırılmaktadır. Bu gösterim şekliinden Passerini tarafından yapılan multikomponent reaksiyonda 3, Ugi tarafından yapılan reaksiyonda ise 4 çıkış maddesinin kullanıldığı anlaşılmaktadır.

İdeal sentez için hedeflenen yüksek verim, değiştirilebilirlik, geliştirilebilirlik, çevre ile uyum, güvenlik, zaman, enerji ve kimyasal madde tasarrufu gibi faktörlerin tamamı uygun tasarlanmış multikomponent reaksiyonlar ile sağlanabilmektedir (Şekil 2.91).



Şekil 2.91. İdeal sentez.

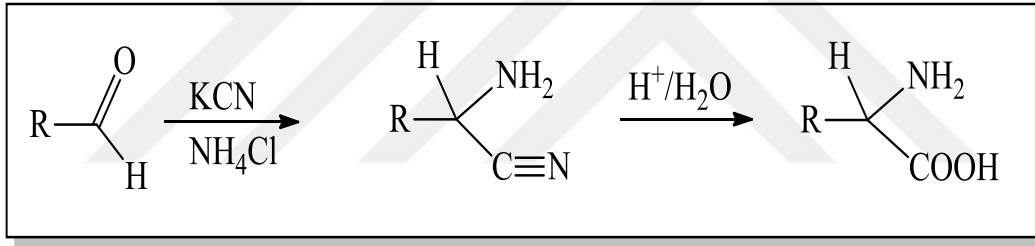
Multikomponent reaksiyonlarla ilgili yaklaşık son iki yüz yıldır birçok bilim insanı önemli çalışmalar yapmıştır. Bunlardan en önemlileri kronolojik sıralamaya bağlı olarak aşağıda verilmiştir (Şekil 2.92).



Şekil 2.92. Önemli Multikomponent reaksiyonların kronolojik sıralaması.

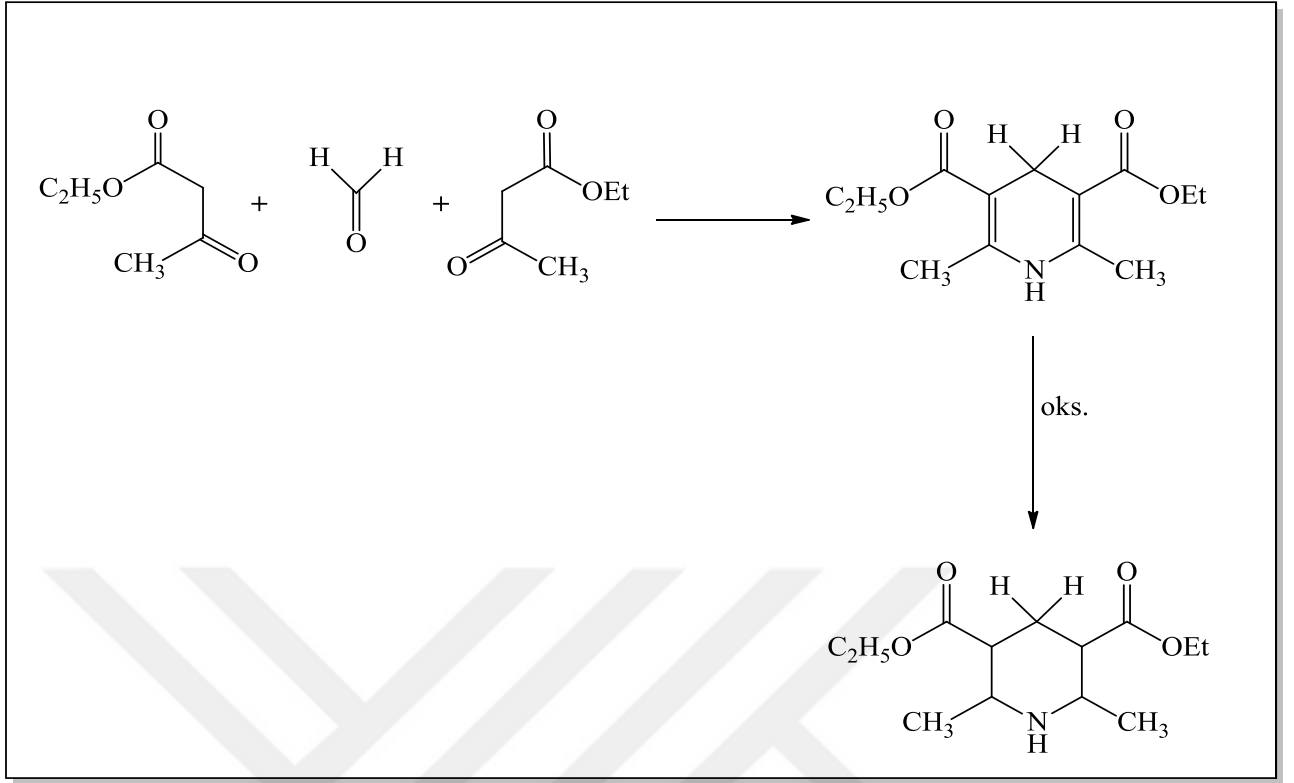
Multikomponent reaksiyonlarla ilgili oldukça ilginç bir çalışma 1993 yılında Dömling ve Ugi tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yeni ve orijinal ürünlerin sentezlenebilmesi amacıyla multikomponent reaksiyonların birleştirilmesi hedeflenmiştir. Birleştirilmesi hedeflenen multikomponent reaksiyonların ortak ara ürünler ve ortak çıkış maddeleri içermesi çalışmanın hedeflerine ulaşmasını kolaylaştırmıştır (Dömling ve Ugi, 1993).

Multikomponent reaksiyonlar ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen A. Strecker tarafından 1850 yılında yapılan aminoasitlerin sentez tepkimesi bir dönüm noktası olmuştur. Aminoasitlerin en çok tercih edilen sentez çalışmalarından biri olan bu yöntemde tek kap içerisinde aldehit, potasyum siyanür ve amonyum klorürün tepkimesi sonucu aminonitriller elde edilmektedir. Tepkimenin ikinci aşamasında elde edilen amino nitriller asidik ortamdaki hidroliz sonucu amino grubu içeren asitlere dönüştürülmektedir (Şekil 2.93) (Strecker, 1850).



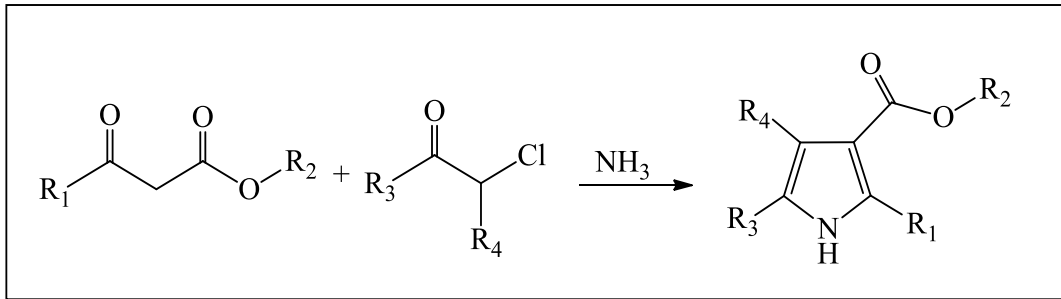
Şekil 2.93. Strecker tarafından 1850 yılında yapılan çalışma.

1881 yılında A. Hantzsch tarafından multikomponent reaksiyonlar kimyasının ilerlemesi adına oldukça önemli çalışmalar yapılmıştır. Hantzsch yaptığı çalışmada birer mol aldehit ve amonyak ile ikişer mol keto esterin tek kap içerisindeki iki aşamalı tepkimesi sonucu simetrik ve yan dallı piridin türevlerini sentezlemeyi başarmıştır. İkinci aşamada tepkimenin gerçekleşmesini bileşiğin aromatikliğe ulaşmasından kaynaklanan kararlılık hali kolaylaştırmıştır (Şekil 2.94) (Hantzsch, 1881).



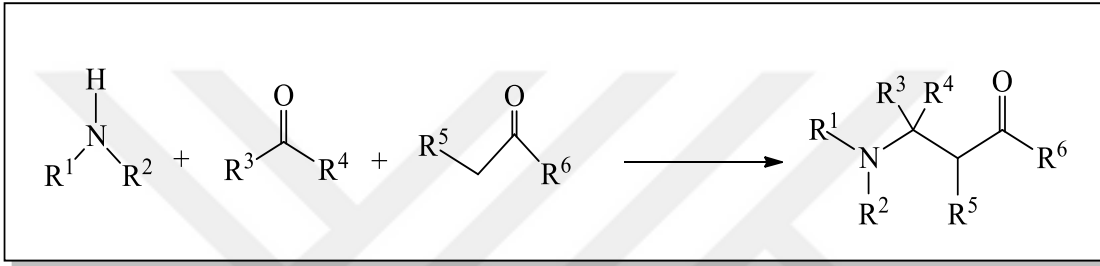
Şekil 2.94. A. Hantzsch tarafından yapılan çalışma.

Hantzsch sübstütie pirol bileşiklerini klasik yöntemlerden farklı olarak ikiden fazla çıkış maddesi ile sentezlemeye çalışmıştır. Çıkış maddeleri olarak amonyak, ketoester ve haloketonların kullanıldığı bu multikomponent reaksiyon uygulamasında pirol türevi bileşik oldukça yüksek bir verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.95) (Hantzsch, 1881).



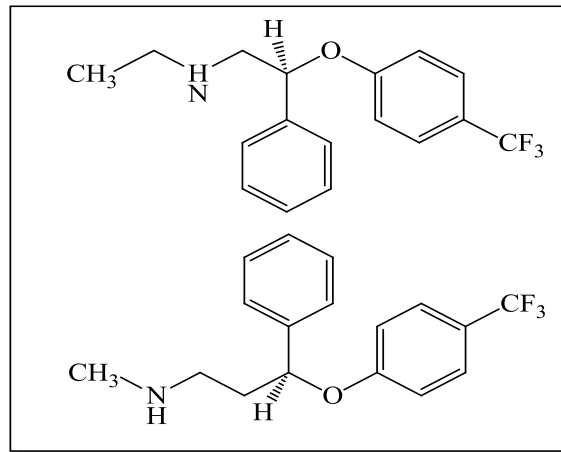
Şekil 2.95. Hantzsch tarafından yapılan çalışma.

1912 yılında Mannich ve Krösche tarafından beta-amino karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi amacıyla multikomponent reaksiyonlar denenmiştir. Yapılan çalışmada biri enolleşip diğeri enolleşemeyen karbonil grubuna sahip iki bileşiğin primer veya sekonder amin ile gerçekleştirilen multikomponent reaksiyonu sonucu literatürde Mannich bazı adı verilen ürün elde edilmiştir. Çalışmada amaç aktif hidrojen bulunduran karbonil grubu bileşiklerin uygun aldehit ve aminlerle tepkimesi sonucu beta -amino karbonil bileşiklerinin sentezlenmesidir (Şekil 2.96) (Mannich ve Krösche, 1912).



Şekil 2.96. Mannich ve Krösche tarafından yapılan çalışma.

Mannich reaksiyonu zaman içerisinde uygun çözücü, katalizör ve sıcaklık gibi şartlarla geliştirilerek, fluoksetin, tolmetin gibi doğal makromoleküllerin sentezlenmesi amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Şekil 2.97).

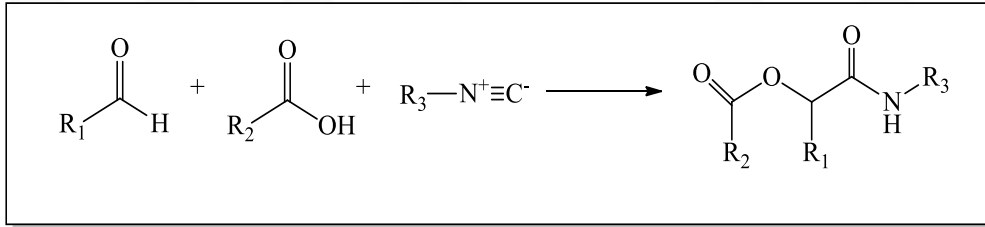


Şekil 2.97. Fluoksetinin molekül yapısı.

1921 yılında M. Passerini açiloksikarboksamidlerin sentezlenmesi amacıyla multikomponent reaksiyonlarla çalışmalar yapmıştır. Passerini tarafından yapılan bu çalışma literatürde izosiyanat türü bileşiklerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı ilk multikomponent reaksiyon olarak yer almaktadır. Başlangıç maddesi olarak karboksilik asitler, aldehitler ve izosiyanatların kullanıldığı ve tek kapta gerçekleşen bu yöntemde açiloksikarboksamidler başarıyla elde edilmiştir.

Tepkimenin verimi kullanılan karboksilli asidin kuvveti ile doğru orantılı bir şekilde değişmektedir. Geleneksel Passerini reaksiyonunda aldehitin kullanılması aldehitin kararlı olmadığı durumlarda tepkimenin gerçekleşmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle yakın zamanda yapılan çalışmalarda aldehit yerine alkol veya iyodobenzoik asit kullanılmaya başlamıştır.

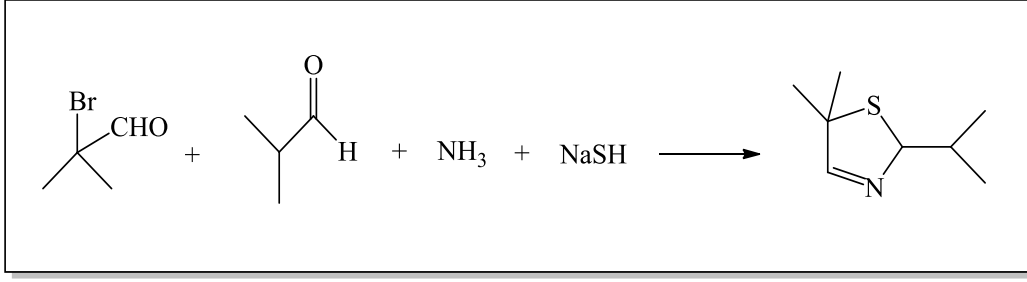
Multikomponent reaksiyonlar tarihinde sentetik açıdan kullanışlı ilk tepkime olarak kabul edilen Passerini tepkimesi keşfedildikten sonra farklı bilim insanlarının çalışmaları sonucu oldukça geniş bir gelişim ve değişim süreci geçirmiştir. Günümüzde literatür tarandığında üzerinde en çok çalışma yapılan multikomponent reaksiyonlardan birinin Passerini tepkimesi olduğu görülür (Şekil 2.98) (Passerini, 1921).



Şekil 2.98. Passerini tepkimesi.

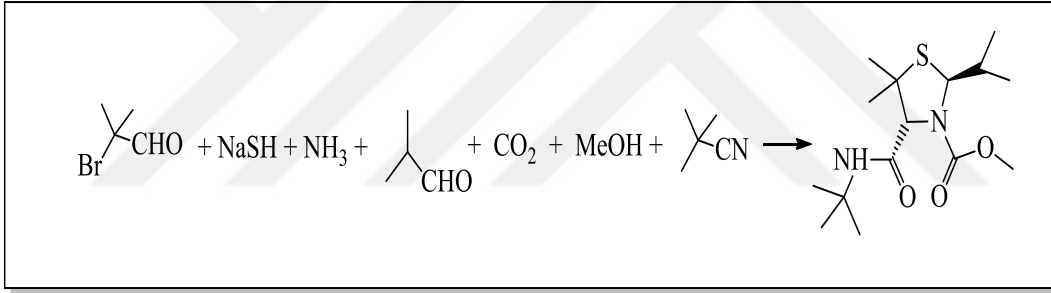
Multikomponent reaksiyonlar literatüründe A-4CR (Asinger-4-komponent reaksiyonu) olarak simgelenen Asinger reaksiyonu tiyazolin türevleri sentezinde oldukça yaygın bir şekilde kullanılan bir multikomponent reaksiyonudur. Reaksiyon iki basamakta gerçekleşir. İlk adımda α -halojenlenmiş karbonil bileşiği sodyum hidrosülfid ile reaksiyona girerek tiyol bileşiğini oluşturur.

İkinci adımda tiyol amonyak ve aldehitte tepkimeye girerek tiyazolin bileşiğine dönüşür. Tepkimede sodyum hidrosülfid yerine elementel kükürt kullanılması durumunda tek bir ürün yerine bir ürünler karışımı elde edilir (Şekil 2.99) (Asinger ve ark., 1967).



Şekil 2.99. Asinger reaksiyonu.

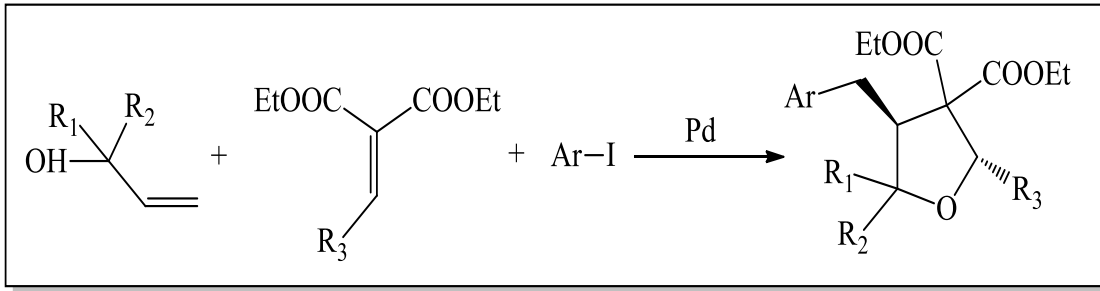
Literatürde çoğunlukla 3 veya 4 çıkış maddesinin kullanıldığı multikomponent reaksiyonlar öne çıkmaktadır. Fakat 1993 yılında Ugi ve Dömling tarafından yapılan çalışmada 7 farklı çıkış maddesi kullanılmış ve sentezlenmesi amaçlanan ürün yüksek sayılabilecek bir verimlilik oranıyla sentezlenmiştir (Şekil 2.100) (Dömling ve Ugi, 1993).



Şekil 2.100. 7 farklı başlangıç maddesinin kullanıldığı multikomponent reaksiyon.

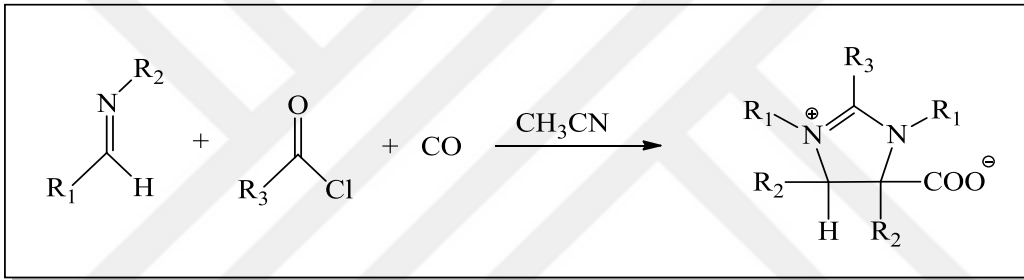
Multikomponent reaksiyonlarda verimi artırabilmek için iki temel alanda bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlar; çözücü ortamının ayarlanması (asidik, bazik) ve farklı katalizörlerin denenmesidir.

Tepkimelerde verimi arttırabilmek amacıyla başta organometalik bileşikler olmak üzere birçok farklı katalizör denenmiştir. Cavicchioli 1997 yılında yaptığı çalışmada katalizör olarak palladyum kullanmış ve furan türevi makro molekülü yüksek verimle elde etmeyi başarmıştır (Şekil 2.101) (Cavicchioli ve ark., 1997).



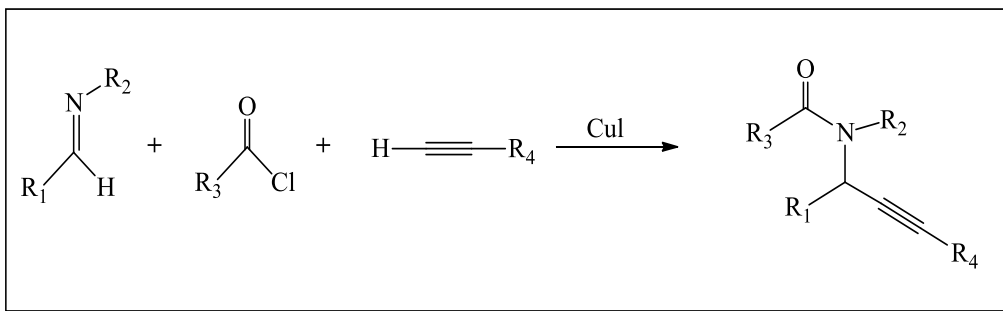
Şekil 2.101. Cavicchioli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma.

2003 yılında Dhawan ve çalışma grubu yaptıkları çalışmada palladyumdan türetilmiş bir katalizör kullanmış; imidazol türevi bileşiğin sentezlenmesindeki verim oranını yükseltmişlerdir (Şekil 2.102) (Dhawan ve ark., 2003).



Şekil 2.102. Dhawan ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma.

2004 yılında Dhawan ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada propargil amit türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmış, katalizör olarak bakır (I) iyodür kullanılmış ve oldukça yüksek verimlilik oranlarına ulaşılmıştır (Şekil 2.103) (Dhawan ve ark., 2004).



Şekil 2.103. Dhawan ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışma.

2.4.1. Multikomponent reaksiyonların sınıflandırılması

Multikomponent reaksiyonlarla yapılan çalışmalardan elde edilen başarılı sonuçlar yeni multikomponent reaksiyonların keşfine dönük çalışmalarını hızlandırmıştır. Yeni multikomponent reaksiyonların geliştirilebilmesi için bu reaksiyonlar çok iyi analiz edilip reaksiyon karakter haritaları çıkarılmalıdır. Bu reaksiyonların karakteristik özelliklerinin ortaya çıkarılabilmesi için yapılan çalışmalardan en önemlisi multikomponent reaksiyonların tanınması sürecine en büyük katkıyı yapan Ugi tarafından gerçekleştirilmiştir. Ugi multikomponent reaksiyonları; başlangıç maddeleri, ara basamak ürünleri ve ürünler arasındaki denge durumlarına göre 3 ayrı sınıf halinde incelemiştir (Weber ve ark., 1999).

I. sınıf multikomponent reaksiyonları: Üç veya daha fazla çıkış maddesinin kullanıldığı bu reaksiyon türünde çıkış maddeleri ara ürünler ve hedef ürünler arasında tam bir denge söz konusudur. Dengedeki maddelerden hangilerinin baskın gelip dengenin hangi tarafa doğru ilerleyeceği belli olmadığı için tepkimenin verimi % 100 ile % 0 arasında değişebilmektedir. Reaksiyon sonlandırıldığında çıkış maddeleri, ara ürünler ve hedef ürünler karışım halinde olacağı için hedef ürünlerin izole edilmesi son derece zaman ve emek gerektiren oldukça zor bir süreçtir. Dengenin ürünlere değil de girenlere doğru ilerlemesi durumunda yan reaksiyonlar sonucu istenmeyen ara ürünler oluşabilmektedir. Bu nedenle I. sınıf multikomponent tepkimeler fazla tercih edilmeyen bir tepkime türüdür (Ugi ve ark., 1998).

II. sınıf multikomponent reaksiyonları: Bu tür tepkimelerde hedef ürünlerin oluştuğu son basamak dengenin söz konusu olmadığı geri dönüşümsüz bir basamaktır. Buna karşılık son basamak dışındaki öncül alt reaksiyonlar denge halinde gerçekleşir. Bu tür multikomponent tepkimelerde, total denge hedef ürünler yönüne doğru ilerlediğinden I. sınıf multikomponent tepkimelere göre daha avantajlı tepkimeler olarak öne çıkmaktadırlar (Ugi ve ark., 1998).

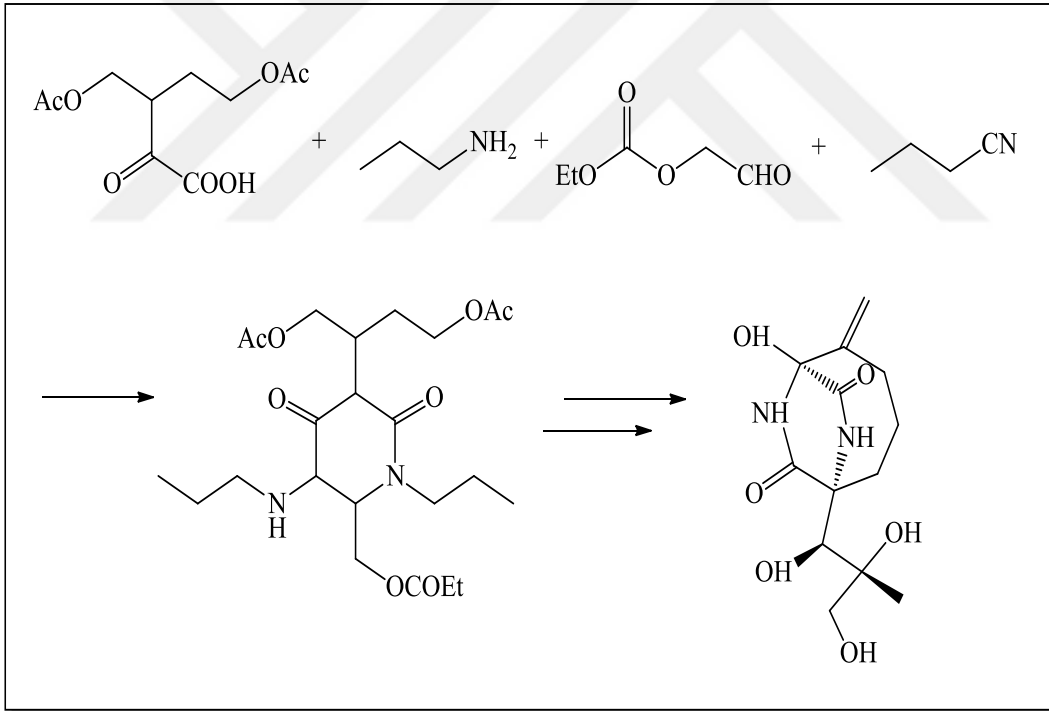
III. sınıf multikomponent reaksiyonları: Bu tür tepkimelerde çıkış maddeleri dengenin söz konusu olmadığı tek yönlü tepkimeler ile ara ürünlere ve hedef ürünlere dönüşmektedir. Canlı hücrelerde gerçekleşen biyokimyasal ve organokimyasal süreçlerin birçoğu bu tip multikomponent tepkimelere örnek gösterilebilir. İstenmeyen

ara ürünlerin oluşma ihtimalinin düşük olduğu bu yöntem tercih edilebilir bir yöntemdir (Ugi ve ark., 1998).

2.4.2. Doğal ürün sentezlerinde kullanılan multikomponent reaksiyonlar

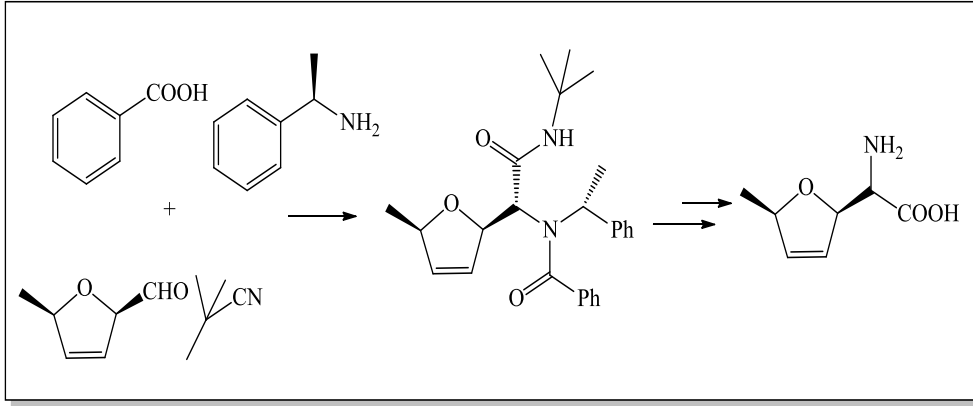
Multikomponent reaksiyonlar keşfedilip geliştirildikten sonra birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan biride multikomponent reaksiyonlar ile doğal ürünlerin sentezlenmesidir. Aşağıda doğal ürünlerin sentezlenmesi sırasında kullanılan multikomponent reaksiyonlar verilmiştir.

Micrococcus luteus bakterilerine karşı geniş spektrumda anti bakteriyel özellik gösteren ve doğal bir bileşik olan bicyclomycin aşağıda verilen multikomponent reaksiyon yöntemiyle sentezlenmektedir (Şekil 2.104) (Fukujama, 1981).



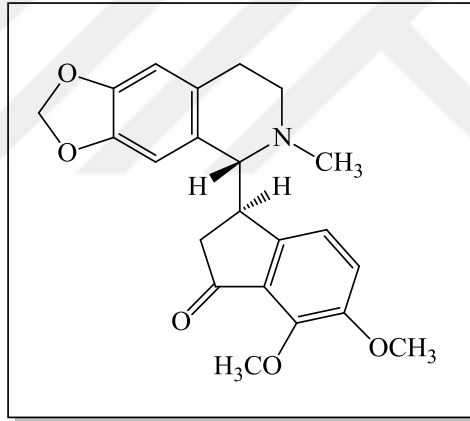
Şekil 2.104. Bicyclomycin bileşiğinin molekül yapısı.

Nötr bir aminoasit analogu olan ve protein translasyonunda görev alan furanomisin vücuttaki enerji döngüsü ve devamlılığı açısından hayati bir metabolittir. Furanomisin aşağıdaki multikomponent reaksiyon yöntemiyle sentezlenmiştir (Şekil 2.105) (Joullie ve ark., 1980).

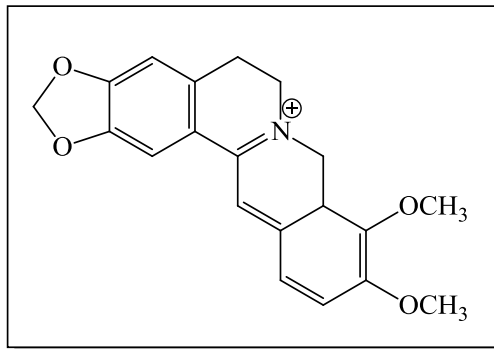


Şekil 2.105. Furanomisinin sentez tepkimesi.

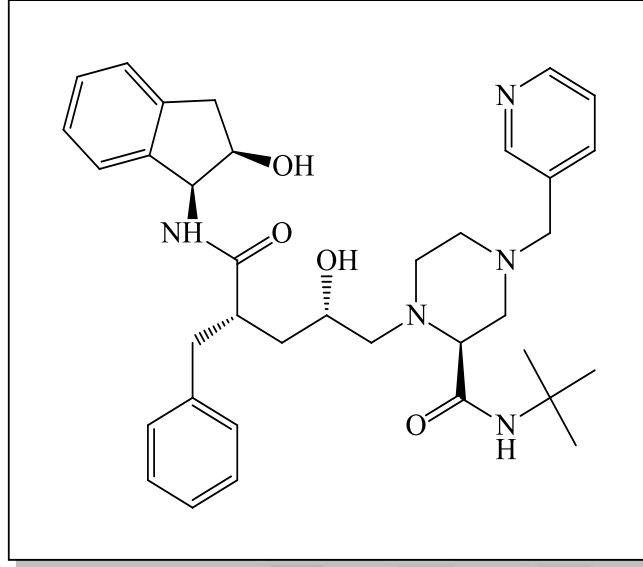
Ayrıca hidrastin, berberin, crixivan, eledoisin, saksitoksin gibi doğal makromoleküler bileşiklerin sentezinde de multikomponent reaksiyonlar kullanılmaktadır.



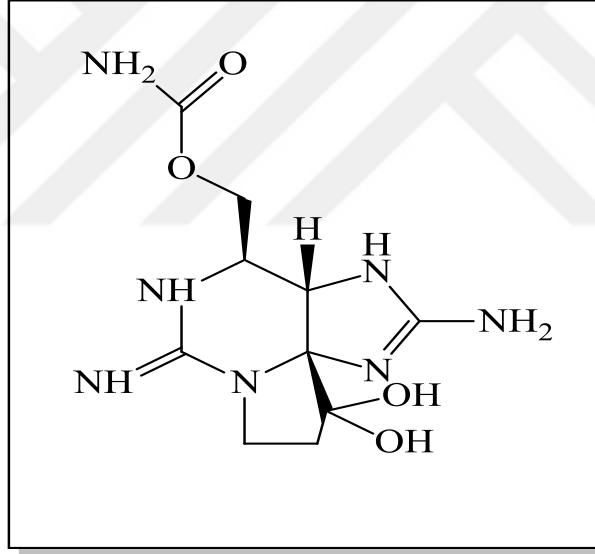
Şekil 2.106. Berberin bileşiğinin molekül yapısı.



Şekil 2.107. Hidrastin bileşiğinin molekül yapısı.



Şekil 2.108. Crixivan bileşiğinin molekül yapısı.

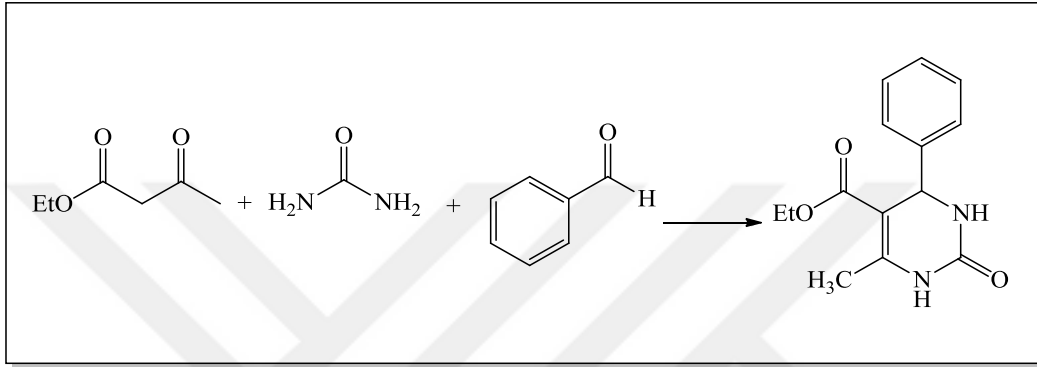


Şekil 2.109. Saksitoksin bileşiğinin molekül yapısı.

Yukarıda belirtildiği gibi hem doğal hem de sentetik makro moleküllerin sentezlenebilmesi amacıyla yüz yıllardır birçok multikomponent reaksiyon denenmiştir. Bu çalışmalardan en çok yaygınlaşanlarından biri de hiç şüphesiz 1891 yılında İtalyan bilim insanı Pietro Biginelli tarafından geliştirilen ve literatürde Biginelli tepkimesi olarak tanınan multikomponent reaksiyon türüdür. Yapılan tez çalışmasında yoğun olarak kullanılan Biginelli reaksiyonları hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

2.4.3. Biginelli Reaksiyonu

1891 yılında İtalyan bilim insanı Pietro Biginelli (Floransa Üniversitesi) etil alkol içerisinde aromatik aldehit, üre ve etil asetoasetatın kondanzasyon reaksiyonu ile ilgili çalışmalar yapmış ve ilk kez 1,2,3,4-tetrahidropirimidin- 2-on yapısındaki bileşiklerin sentezini başarıyla gerçekleştirmiştir (Şekil 2.110).

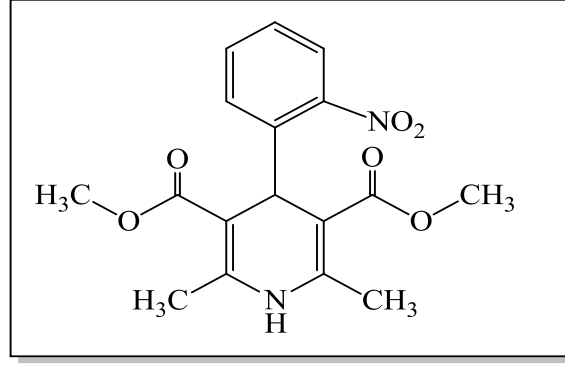


Şekil 2.110. Biginelli tepkimesi.

Asit katalizörlüğünde gerçekleşen ve pirimidinlerin oldukça farklı türevlerinin elde edildiği bu reaksiyon kısa sürede birçok bilim insanının çalışma alanı haline gelmiş ve bu tepkimelere genel olarak Biginelli kondenzasyonu veya Biginelli tepkimesi ismi verilmiştir.

1929 yılından itibaren Biginelli tepkimesindeki üre yerine tiyoüre kullanılarak sentezlenen moleküllerin çeşitliliği artırılmıştır. Literatürde 1,2,3,4-tetrahidropirimidin - 2 - on ve 1,2,3,4-tetrahidropirimidin - 2 - tiyon yapısındaki bileşikler, bu grup bileşikleri ilk kez sentezleyen bilim insanının ismiyle Biginelli bileşikleri olarak da anılmaktadır.

1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on yapısındaki heterohalkalı ilk yapı 1891 yılında sentezlenmiş, söz konusu bileşiklere bilim insanlarının ilgisi nifedipin türevi kalsiyum antagonistlerinin klinikte kullanılmaya başlamasından sonra hızlı bir şekilde artmaya başlamıştır.



Şekil 2.111. Nifedipin bileşiğinin molekül yapısı.

Yapılan çalışmalarda 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on veya 2-tiyon yapısındaki Biginelli bileşiklerinin oldukça farklı biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Bu durum Biginelli tepkimelerine olan ilginin de artmasına neden olmuştur. Birçok bilim insanı Biginelli reaksiyonunu temel alarak farklı varyasyonlarla farklı bileşikler ve bu bileşiklerin türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır.

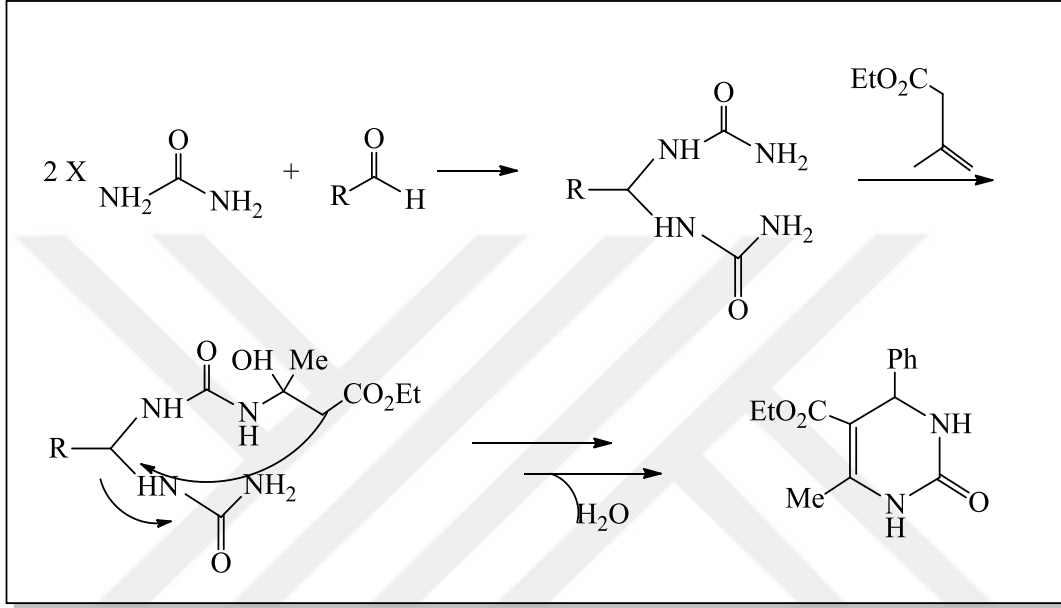
Birçok bilim insanının çalışmasına konu olan Biginelli reaksiyonlarının mekanizmasının açıklanabilmesi için farklı tarihlerde farklı bilim insanları tarafından mekanizmalar önerilmiştir. Önerilen mekanizmalardan öne çıkanlar şu şekilde sıralanabilir.

Folkers ve çalışma grubu 1933 yılında Biginelli reaksiyonunun mekanizmasını açıklayabilmek için bir dizi çalışma yapmıştır. Aril aldehit, üre ve etil asetoasetatın başlangıç maddesi olarak kullanıldığı reaksiyonda; reaksiyonun, çıkış maddelerinden farklı varyasyonlarla bir araya gelen iki maddenin oluşturduğu bimoleküler ara ürünler üzerinden yürüdüğü düşünülmüştür. 3 farklı bimoleküler ara ürünün oluşabileceği ve bu bimoleküler ara ürünlerin aldehit ile ürenin bir araya gelmesi sonucu oluşan N,N-benzilidenbisüre; üre ile etil asetoasetatın biraraya gelmesiyle oluşan etil beta-karbamidokrotonat ve aldehit ile etil asetoasetatın bir araya gelmesiyle oluşan etil alfa-benzalasetoasetat olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat yapılan ileri kademe çalışmalarda N, N-benzilidenbisüre dışındaki bi moleküler ara ürünlerde bazı sınırlılıklar olduğu ortaya çıkmıştır.

Etil alfa-benzalasetoasetatın üre ile kondanzasyonunda verimin son derece düşük olduğu; ayrıca etil beta karbamidokrotonatın beklenmedik bir şekilde hidroliz olduğu

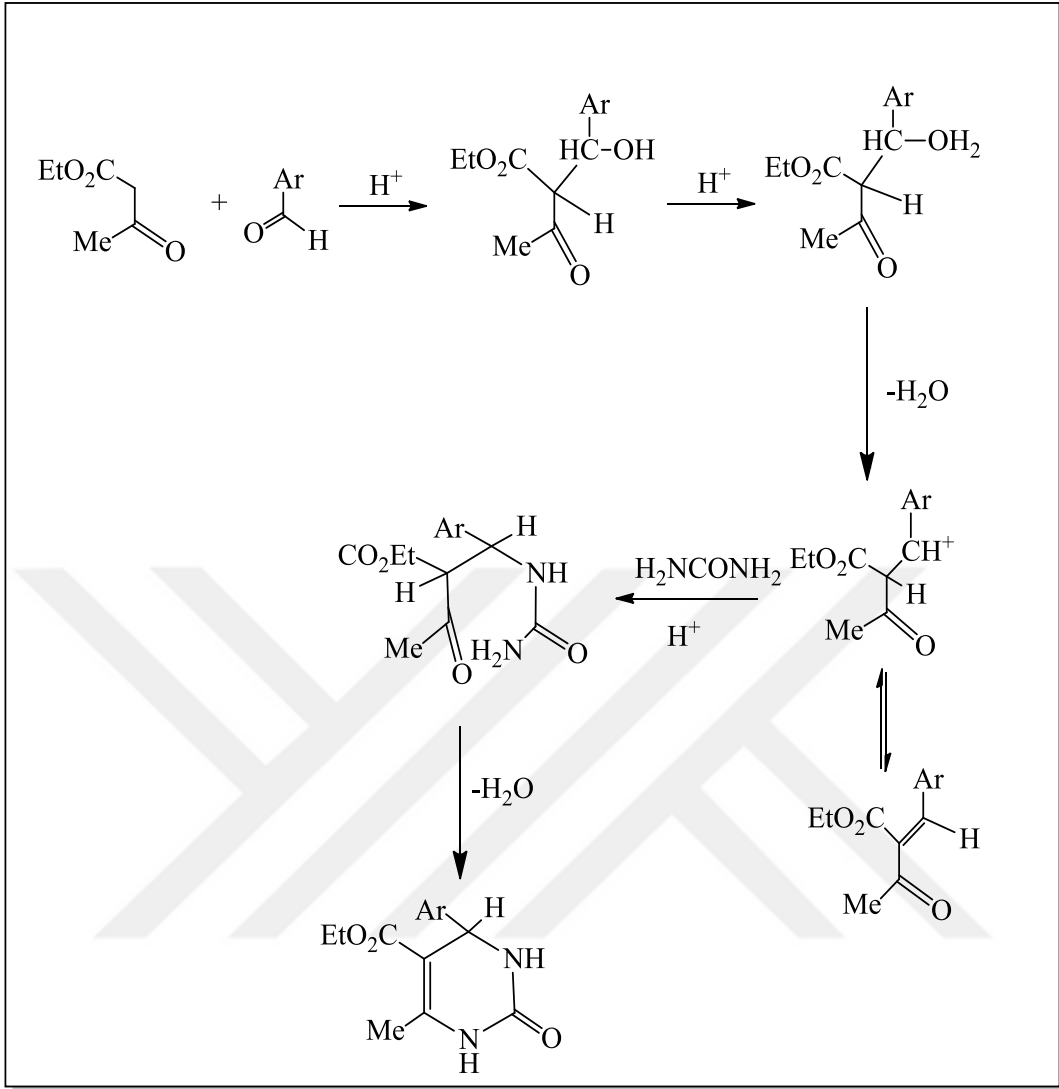
belirlenmiştir. Bu çalışmalardan sonra Folkers ve arkadaşları 1933 yılında Biginelli tepkimesi ile ilgili 2 temel aşamadan oluşan şu mekanizmayı önermişlerdir:

İlk aşamada benzaldehit ve üre reaksiyona girerek N,N benzilidenbisüre denilen ara ürünü oluşturmakta ikinci aşamada ise etilasetoasetat bu ara ürünle reaksiyona girerek nihai ürünü meydana getirmektedir (Folkers ve ark., 1933).



Şekil 2.112. Tepkime için önerilen mekanizma.

1973 yılında Sweet ve Fissekis, Folkers ve arkadaşlarından farklı olarak reaksiyon mekanizmasına yeni bir yaklaşım getirmişlerdir. Bu yaklaşıma göre Biginelli reaksiyonunda pirimidin türevi bileşiğin oluşması iki temel aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada etilasetoasetat ile aril aldehit asidik ortamın etkisiyle aldol kondanzasyonu türünde bir reaksiyon sonucu alfa benzalasetoasetat şeklinde bir araürün oluşturmaktadır. İkinci aşamada ise oluşan bu ara ürün ile ürenin reaksiyonu sonucu halka siklizasyonu meydana gelmekte ve hedef ürün elde edilmektedir (Şekil 2.113) (Sweet ve ark., 1973).

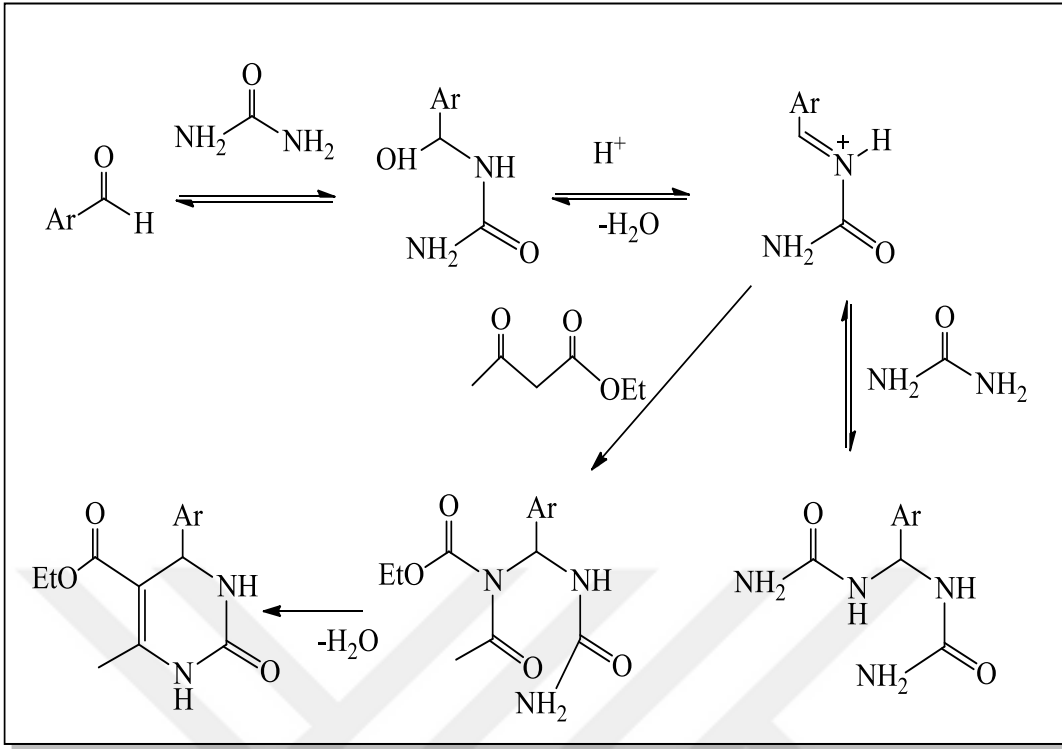


Şekil 2.113. Sweet ve Fissekis tarafından önerilen mekanizma.

1997'de Oliver Kappe Biginelli reaksiyonu için alternatif bir mekanizma önermiştir. Kappe tarafından önerilen mekanizma N-açiliminyum ve etilasetoasetat üzerinden hedef ürüne ulaşılan bir mekanizmadır.

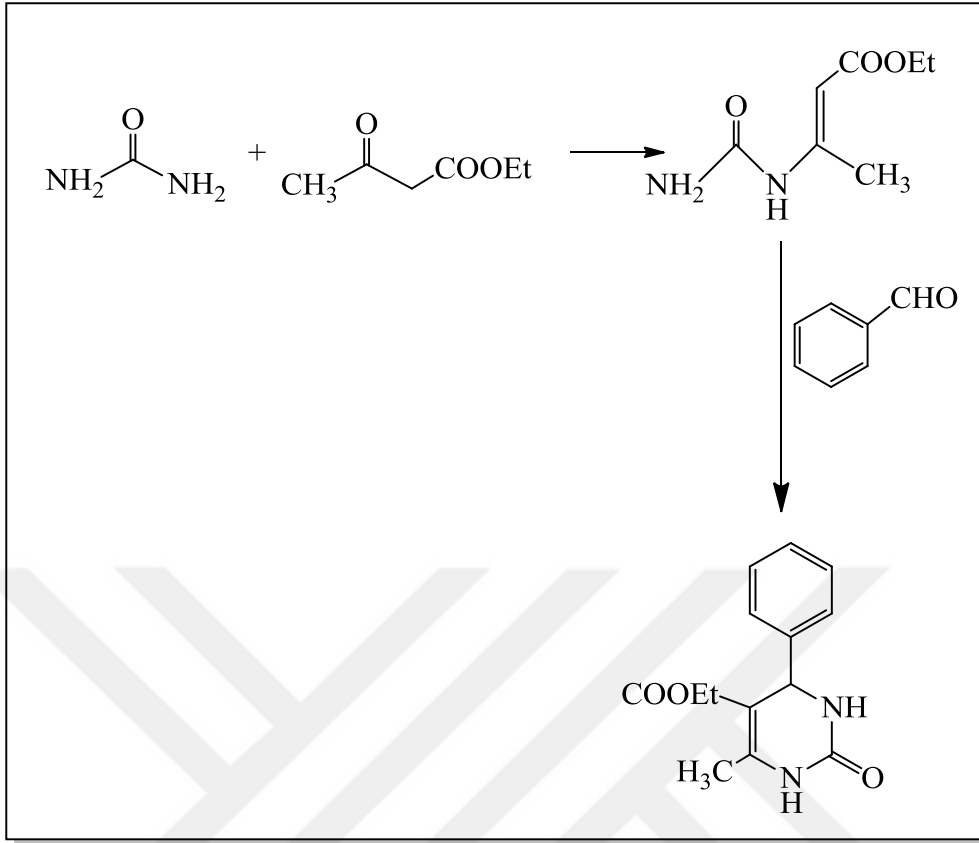
Mekanizmanın ilk aşamasında üre ve benzaldehitin tepkimesi sonucu N-açiliminyum ara ürünü oluşmakta ikinci aşamada ise oluşan ara ürün etilasetoasetatın karbonil grubu ile etkileşmektedir. Son aşamada ise asit katalizörlüğünde su çıkışı gerçekleşmekte ve halka kapanması ile dihidropirimidin türevi elde edilmektedir (Kappe, 1997).

Kappenin önerdiği mekanizma ile Folkers ve arkadaşlarının önerdiği mekanizma arasında önemli benzerlikler bulunmaktadır (Şekil 2.114).



Şekil 2.114. Kappe tarafından önerilen mekanizma.

2007 yılında Capanec ve çalışma grubu tarafından tipik bir lewis asidi olan antimon triklorür katalizörlüğünde Biginelli tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Capanec ve arkadaşları reaksiyon mekanizmasında Kappe'nin önerdiği iminyum ara ürününe yer vermemiş ve Kappe'nin önerdiği mekanizmadan daha farklı detaylar içeren yeni bir denklem önermişlerdir. Bu mekanizmaya göre ilk aşamada üre ile etil asetoasetat tepkimeye girerek etil beta-karbamidokrotonat şeklinde bir ara ürün oluşturmaktadır. Sonraki aşamada ise oluşan ara ürün benzaldehitte tepkimeye girerek pirimidin türevi yapıyı oluşturmaktadır (Şekil 2.115) (Capanec, 2007).



Şekil 2.115. Cepanec tarafından önerilen mekanizma.

2008 yılında Jian-hua ve Zhou yoğunluk fonksiyonel teorisi hesaplamaları (DFT) ile klasik Biginelli reaksiyonunu benzaldehit, üre ve etil asetoasetat bileşenleri üzerinden incelemiş ve Kappe'nin önerdiği mekanizmayı destekleyen sonuçlar elde etmiştir (Suresh ve Sandhu, 2012).

De souza 2009 yılında Biginelli tepkimesinin mekanizmasını açıklayabilmek amacıyla yaptığı çalışmada Folkers ve Johnson'ın önerdiği mekanizmaya yakın sonuçlar elde etmiştir. Asidik ortamda gerçekleştirilen tepkimede ara ürün olarak N,N-benzilidenbisüre olduğu rapor edilmiştir. Folkers ve Johnson'un önerdiği mekanizmayı destekleyen bir başka çalışmada Boumoud katalizör olarak nikel (II) nitrat heksahidrat kullanmış ve Folkers mekanizması lehine sonuçlar elde etmiştir (Suresh ve Sandhu, 2012).

Biginelli reaksiyonu üzerine yapılan çalışmalardan belkide en önemlisi Atwal ve arkadaşları tarafından yapılan ve daha sonra literatürde Atwal modifikasyonu olarak adlandırılan çalışmadır. Bu çalışmada temel hedef ilk dönem Biginelli

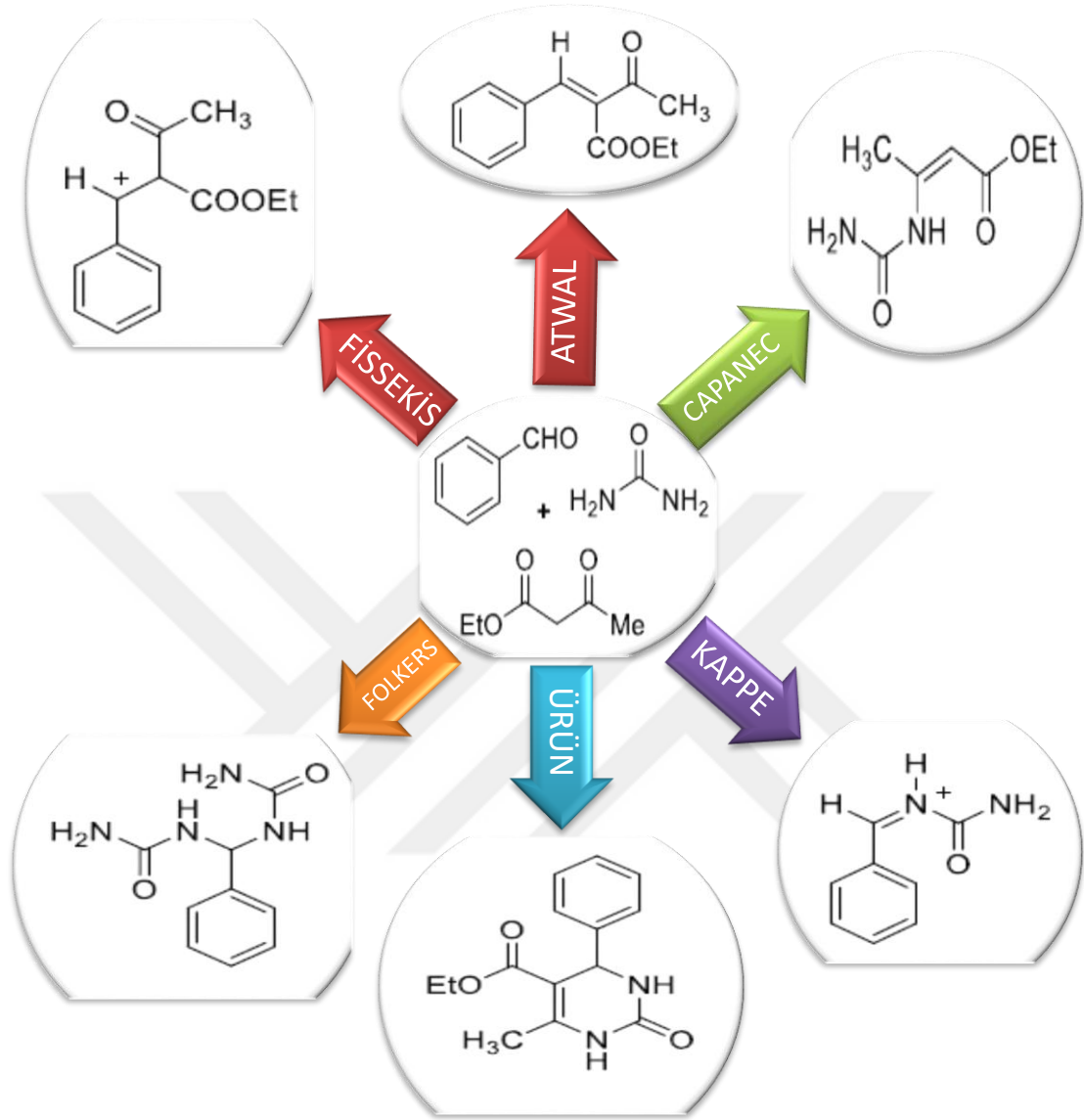
reaksiyonlarındaki en temel sorunlardan biri olan verim düşüklüğünü çözerek yüksek verimlilikte ürün eldesini sağlayabilmektedir.

Verimin yükseltilebilmesi için Atwal modifikasyonundan önce de farklı bilim insanları tarafından farklı katalizör ve çözücü ortamları denenmiştir. Atwal ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda çözücü olarak dimetil formamit, katalizör olarak sodyum bikarbonat kullanmış ve yüksek verimlilikle ürün eldesini başarmışlardır. Ayrıca orto-süstitüe aril aldehitlerin kullanılmasının verimi artırdığını tesbit etmişlerdir.

Atwal ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışma iki aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşamada alfa-benzalasetoasetik asit esteri, 2-(4-metoksibenzil)-2-tiyo üre veya orto – metilizoüre ile sodyum bikarbonat varlığında tepkimeye sokulmaktadır. İkinci aşamada ise alkoksi veya alkiltiyoksi gruplarının hidrolizi amacıyla trifloro asetik asit veya hidroklorik asit kullanılmakta ve yüksek verimle arzu edilen Biginelli bileşikleri sentezlenmektedir (Atwal, 1989).

Atwal modifikasyonunun, Biginelli reaksiyonundan en önemli farkı Biginelli tepkimesi ile elde edilemeyen 2-amino (dimetilamino ve alkil) süstitüe pirimidinlerin Atwal modifikasyonu ile sentezlenebilmesidir. Söz konusu pirimidin türevleri doymamış yapıdaki ketoesterlerin, guanidin, N,N-dimetilguanidin veya amidinlerle tepkimesi sonucu elde edilmektedir.

Biginelli reaksiyonunun mekanizması üzerine yapılan çalışmaların özeti ve oluştuğu düşünülen ara ürünler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.116).



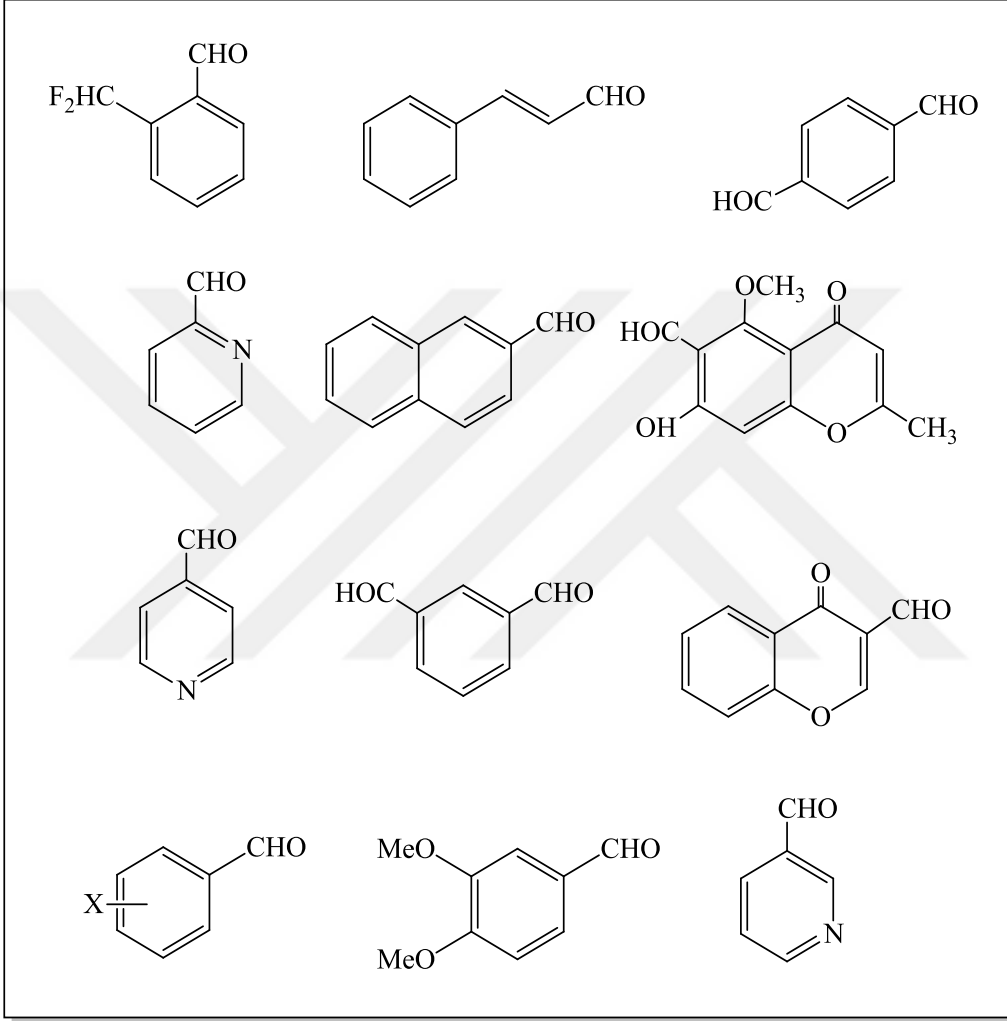
Şekil 2.116. Biginelli tepkimesinde oluştuğu düşünülen ara ürünler ve ana ürün.

Biginelli tepkimesi ile ilgili yapılan birçok çalışmada temel amaç verimin yükseltilebilmesidir. Bu amaçla farklı dönemlerde birçok katalizör kullanılmıştır. Aşağıda yıllara göre kullanılan bazı katalizörler gösterilmiştir (Suresh ve Sandhu, 2012).

Çizelge 2.1. Biginelli tepkimelerinde yıllara göre kullanılan katalizörler

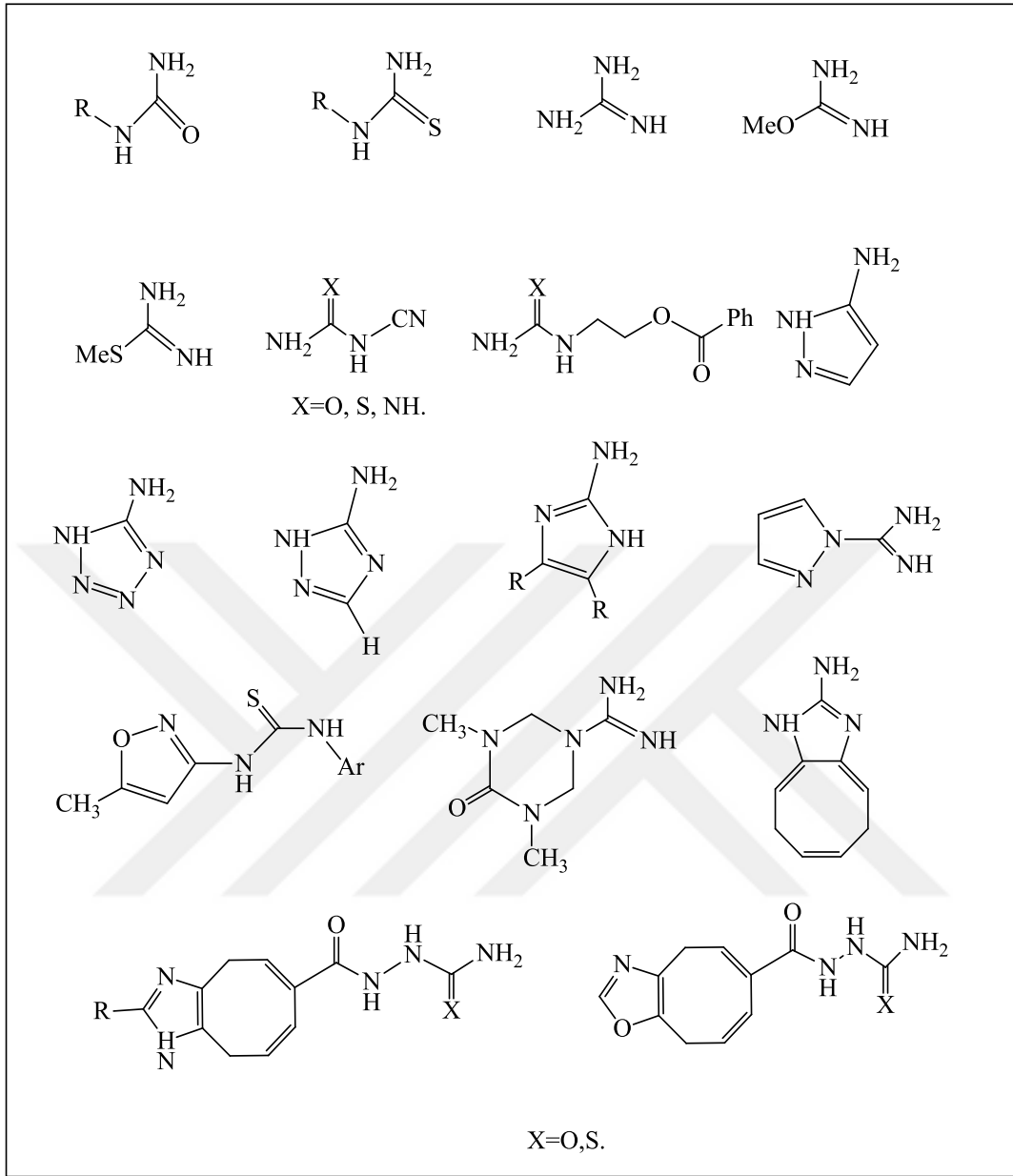
YIL	TEPKİMEDE KULLANILAN KATALİZÖR
2011	Beta siklo dekstrin sülfonat, Tungsten sülfat, Melamin tri sülfonik asit, HCl/EtOH, N,N-Dikloro bis(2,4,6 trikloro fenil) üre, Ca(OCl) ₂ , Ac(OH), Mg(NO ₃) ₂ , Kloro asetik asit, Nano BF ₃ .SiO ₂
2010	Me ₃ SiCl, CeCl ₃ .7H ₂ O, p-TSA.H ₂ O, TMSCl/DMF, AcOH, Cl ₃ CCO ₂ H, Sülfamik asit, Bakır metil sülfonat (CMS), Difenil amonyum triflat, Tartarik asit, Galyum (III) iyodür, Dioksan/ Asetik asit, NaHSO ₄ , Diasetoksi iyodo benzen, TiO ₂ , HBF ₄ -SiO ₂ , MgSO ₄ •7H ₂ O, Nano partikül nikel parçaları, Tri bütül borat, CuCl ₂ , p- amino benzen sülfonik asit, Fosforik asit, Amonyum karbonat, Hegza akua alüminyum(III) tetra floro borat, Piperidinyum triflat, Tiyamin hidroklorik asit
2009	Tri floro asetik asit, Tri floro metan sülfonik asit, TMSCl, Kalsiyum florit, Çinko oksit, Laktik asit, Al(HSO ₄) ₃ , SnCl ₂ , Sc(OTf) ₃ , Editronik asit, CBPA-Tiyo üre, Çinko tetra floro borat, Amonyum dihidrojen orto fosfat, Fosforik asit, NiSO ₄ .7H ₂ O, NaIO ₄
2008	MgCl ₂ /AcOH, Titanyum(IV) Klorür, Prolinyum sülfat, Me ₃ SiCl, LaCl ₃ .Hidrat, Pr(CH ₃ SO ₃) ₃ .2H ₂ O, 2-kloro-4-nitro benzoik asit, Okzalik asit, KHSO ₄ - HCl, SnCl ₄ , CuCl ₂ .2H ₂ O-HCl, Sitrik asit, HCl, LiBr, TMSCl/DMF, (LnCl ₃ ×7H ₂ O)/HCl/EtOH, Fe(HSO ₄) ₃ , CuCl ₂ ×2H ₂ O/C ₁₂ H ₂₅ SO ₃ Na/H ₂ O, TiCl ₄ , SiCl ₄ /DMF, Sülfonik salisilik asit, Pr(MeSO ₃) ₃ , CuCl ₂ × 2H ₂ O/HCl, HClO ₄ -SiO ₂ , Pb(NO ₃) ₂
2007	Polistiren sülfonik asit (PSSA)/MWI, Bi(NO ₃) ₃ , HCO ₂ H/MWI, SiO ₂ -Si(CH ₂) ₃ SO ₃ H, Amino Asetik Asit, AlCl ₃ , PhCO ₂ H, MgSO ₄ , SiO ₂ /ZnCl ₂ , Silika sülfürik asit, H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ×24H ₂ O, ZnBr ₂ , TiCl ₃ , ZrOCl ₂ ×8H ₂ O, NaBF ₄ , DSA, PEG, TMSCl/MWI, Silika tri flat, Silika klorür, TMSCl/DMF, ClCH ₂ CO ₂ H, CuI/H ₂ O, HBF ₄ , Tri kloro izo siyanürik asit, KH ₂ PO ₄ /glikol, FeCl ₃ × 6H ₂ O/MWI, CuCl ₂ ×2H ₂ O/MWI, ZnI ₂ /MWI, KHSO ₄ , P ₂ O ₅ , HCl/AcOH

Biginelli reaksiyonlarında ürün çeşitliliğini artırmak ve daha yüksek verimlilik oranlarına ulaşmak amacıyla oldukça farklı aldehitler kullanılmıştır. Aşağıda farklı bilim insanlarının farklı şartlarda kullandığı aldehitlerin önemli bir kısmına yer verilmiştir (Suresh ve Sandhu, 2012).



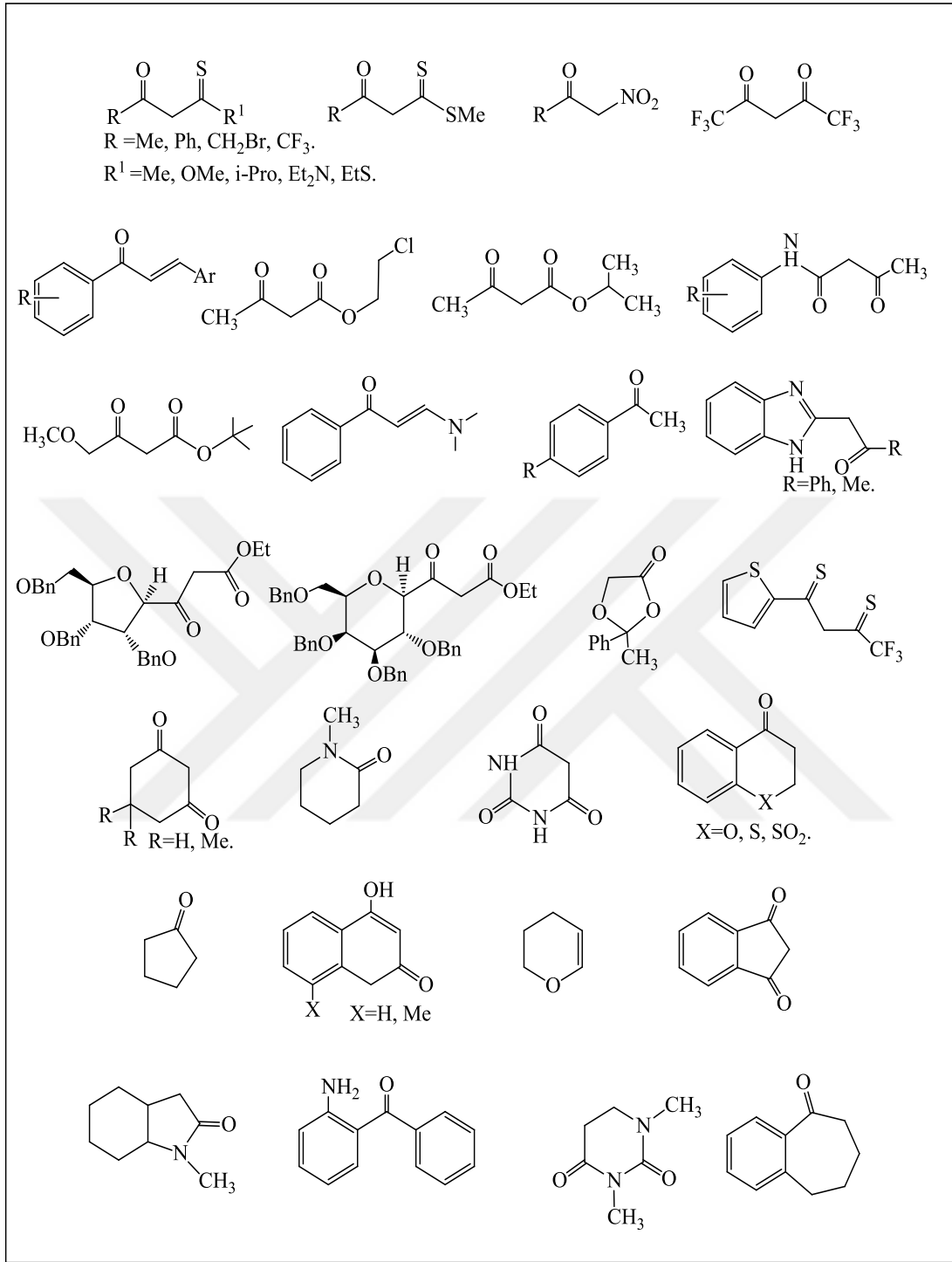
Şekil 2.117. Biginelli tepkimelerinde kullanılan aldehitler.

Benzer amaçlarla farklı dönemlerde birçok farklı üre ve tiyüüre türevi kullanılmıştır (Suresh ve Sandhu, 2012).



Şekil 2.118. Biginelli tepkimelerinde kullanılan üre ve tiyoüre türevleri.

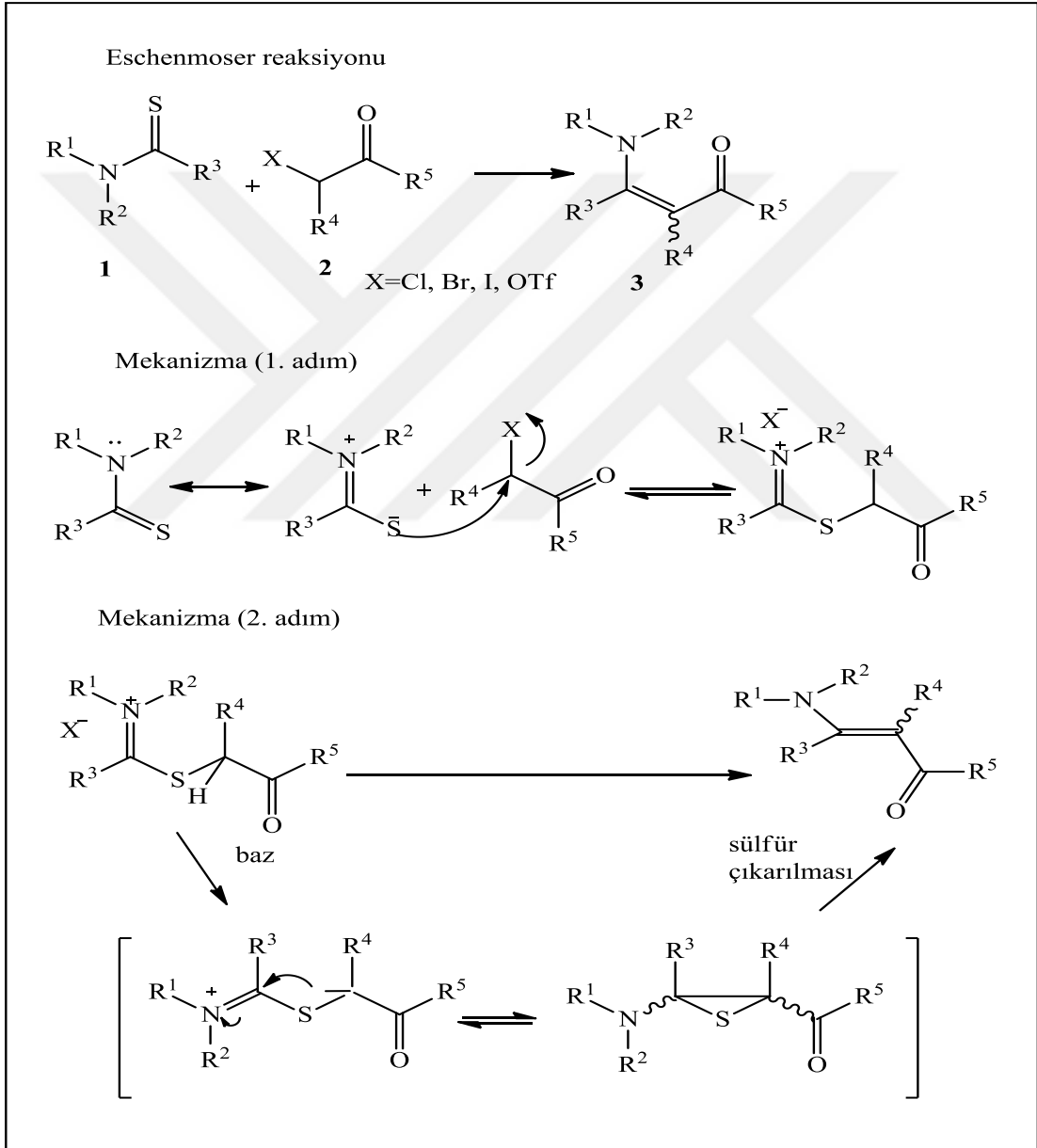
Pietro Biginellinin kullandığı etilesetoasetat yerine kullanılan ve aktif hidrojen barındıran moleküllerden bir kısmına aşağıda yer verilmiştir (Suresh ve Sandhu, 2012).



Şekil 2.119. Etilasetat yerine kullanılan ve aktif hidrojen barındıran moleküller.

Yapılan tez çalışmasında Biginelli tepkimesi ile elde edilen pirimidin türevlerinin ileri kademe tepkimeleri de incelenmiştir. Bu tepkimelerden biri de Eschenmoser sülfid reaksiyonudur. Eschenmoser sülfid reaksiyonu, literatürde sekonder veya tersiyer tiyoamitlerin elektrofilik yollarla alkillenmesi sonucu kükürdün

eliminasyonu ile enaminlerin elde edildiği tepkimelerdir. Albert Eschenmoser tarafından geliştirilen ve sülfid daralma /sülfür çıkarma olarak tanınan bu yöntem B-12 vitaminin sentezinde kullanıldıktan sonra yaygınlaşmaya başlamıştır. Neto ve arkadaşları 2009 yılında Eschenmoser sülfid reaksiyonu ile ilgili çalışmalar yapmış ve reaksiyonun muhtemel mekanizmasının Şekil 2.120’ de gösterildiği gibi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Neto ve ark., 2009).



Şekil 2.120. Eschenmoser sülfid reaksiyonunun mekanizması (Neto ve ark., 2009).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. DeneYlerde kullanılan kimyasal maddeler

DeneYlerde ihtiyaç duyulan kimyasal maddeler Merck, Alfa Aesar, Fluka ve Sigma-Aldrich gibi firmalardan temin edilen ve analitik saflıkta olan maddelerdir. DeneYlerde kullanılan kimyasal maddeler ile saflaştırma ve organik preparatların hazırlanmasında kullanılan çözücüler aşağıda izelge halinde verilmiştir.

Çizelge 3.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

MADDE ADI	KATALOG NUMARASI
Benzaldehit	100-52-7
Tiyosemikarbazit	79-19-6
Dibenzoilmetan	120-46-7
Asetik asit	64-19-7
Hidroklorik asit	7647-01-0
Dietileter	60-29-7
Toluen	108-88-3
4-triflorometilbenzaldehyt	455-19-6
Tiyoüre	62-56-6
Üre	57-13-6
Etanol	64-17-5
Asetik anhidrit	108-24-7
Metanol	67-56-1
4-triflorometoksibenzaldehyt	659-28-9
1,4-Dioxan	123-91-1
Bütanol	75-65-0.
3-bromopropiyonikasit	590-92-1
Sodyum asetat	6131-90-4

Çizelge 3.2. Deneyleerde Kullanılan Kimyasal Maddeler (devam)

2-propanol	67-63-0
Sodyum hidroksit	1310-73-2
n-hegzan	110-54-3
Etil asetat	141-78-6

3.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar

Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiştir.

- Sartarius marka hassas terazi.
- Heidolp 4100 Marka Rotary Evaporator.
- Nuve FN 300 marka etüv (0-250°C).
- Chiltern Hotplate Magnetic stirrer HS 31 ve Are Heating Magnetic stirrer marka magnetik ısıtıcılar.
- Barnstead Electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı.
- DC Alufolien kieselgen 60 F 254 merk TLC levhaları.
- Camag TLC (254/366 nm) lambası.
- Bio-Rad Win-1000 FTIR IR.
- ¹H ve ¹³C NMR için Bruker Avance DPX-400 spektrometre

3.2. Yöntem

Yapılan çalışmada sentezlenmesi hedeflenen bileşikler yeni bileşikler oldukları için gerekli sentez yöntemlerinin bir kısmı çeşitli denemeler sonucunda diğer bir kısmı ise geçmiş dönemde yapılan çalışmalardan faydalanılarak geliştirildi.

Temel olarak önemli bir multikomponent reaksiyon türü olan Biginelli tepkimesi ile elde edilen bileşiklerin ileri kademe reaksiyonlarında Eschenmoser sülfid reaksiyonu kullanıldı. Bazı çalışmalarda hedeflenen nihai üründen farklı ürün elde edilmesinin muhtemel sebepleri araştırıldı. Sentezlenen maddelerin yapı aydınlatmasında, X-RAY, IR, ¹H-NMR ve ¹³C NMR gibi spektrometrik yöntemler kullanıldı.

Tek kristalli X-ray analizi incelenen yapı içerisindeki atomları, bu atomların uzaydaki dizilişlerini, bağ açılarını ve uzunluklarını ayrıntılı bir şekilde aydınlatabilen

oldukça önemli bir yöntemdir. X-ray analizinde genellikle 0.5-2.5 amstrong dalga boyundaki X-ışınları, yapısı aydınlatılacak moleküle gönderilir. Bu yöntemin temel prensibi oldukça yüksek enerjiye sahip elektromanyetik ışımaldan oluşan X-ışınları demetinin, yapısı aydınlatılacak maddenin üzerine gönderilmesidir. Gönderilen yüksek enerjili ışın demeti kristali oluşturan atomlara çarparak farklı açı ve bölgelerde yansımaya uğrar. Bu yansıma açı ve miktarları; 1923 yılında Henry Bragg ve oğlu Lawrence Bragg tarafından geliştirilen ve literatürde Bragg yasası olarak bilinen yasa ile hesaplanır. Bu yasaya göre analiz için kullanılan X ışınının dalga boyu ile kristal içerisinde yer alan atomlar arasındaki uzaklık doğru orantılı olarak değişir.

Tez çalışmasında dört farklı bileşiğin yapısı X-ray analizi ile aydınlatıldı. Kristal yapısının incelenmesi için tek kristal halindeki numunene ait veriler toplandı ve bu amaçla çift taramalı ve dört-daire alanına sahip RAPİD-S DİFRAKTOMETRESİ kullanıldı. Ayrıca analiz sürecinde Grafit-monokrom Mo-K α elektromanyetik ışın ve tek görüntü salınım taramaları tekniğinden yola çıkılarak, çok boyutlu IP tarayıcısı kullanıldı. Örgü ölçü referans birimleri tüm ışın yansımalarındaki en küçük parçacıklar ile aydınlatıldı. Parçacık derinliğine bağlı integrasyon, Lorentz denklemleriyle teyid edilip, polarizasyon etkileri ve hücre arıtma işlemi Crystal Clear programı kullanılarak hesaplandı. Kristal içerisindeki atomlar ve bu atomların birbirlerine bağlı konumları SHELXS-97 kullanılarak ayrıntılı bir biçimde analiz edildi. SHELXL-97 programında yer alan herbir tam birim en küçük parçacıklar metodu ile saflaştırıldı. Hidrojen dışındaki birimler anizotropik ölçülere uygun olarak saflaştırıldı. Bu aşamadan sonra H atomları orantılı olarak yerleştirildi. Tam daire modeli ile kristal yapısı aydınlatıldı. Analiz çalışmasında; Fourier taramaları, belirlenen yapılar dışında kimyasal önemi olan piklerin belirlenemediğini gösterdi.

Ayrıca kimyasal reaksiyonların verimi ve hızı üzerinde etkili olan başta katalizör olmak üzere sıcaklık, mikrodalga, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yapısı gibi etkenler de göz önünde bulundurularak, en verimli reaksiyon şartlarına ulaşılmaya çalışıldı.

Aşağıda, çalışmada kullanılan MIL-101, MIL-101-SO₃ ve HCl gibi katalizörlerin kimyasal yapıları ve kullanıldıkları tepkimelerdeki verim miktarları ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir.

3.2.1. MIL-101

Sentez ve saflaştırma çalışmalarında kullanılan katalizör ve adsorbentlerin verimliliğinin belirlenmesinde; gözenek dağılımı, gözenek yapısı ve gözeneğin büyüklüğü gibi faktörler oldukça önemlidir. Son yıllarda kimya endüstrisinde ve sentez çalışmalarında reaktifler için uygun boşluklar oluşturmaya elverişli kristal yapıları, yüksek yüzey alanı ve yüksek metal içeriği gibi nedenlerle metal organik çerçeve (MOF) olarak adlandırılan yapıların kullanımı hızlı bir şekilde artış göstermektedir.

Metal organik çerçevelerin keşfine dönük çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamış olmasına rağmen bu alana dönük çalışmaların miktarı son birkaç yıl içerisinde oldukça ciddi artış göstermiştir.

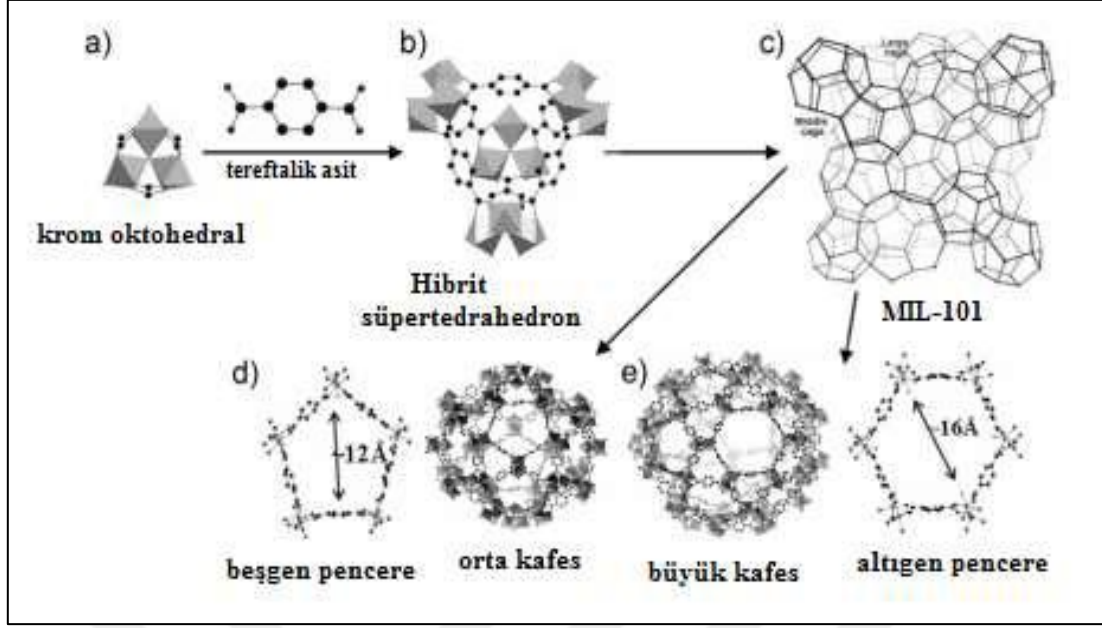
Metal organik çerçevelerin yapıları bağlanma şekillerine göre metal oksitlerinin yapısına benzetilebilir. Metal oksitlerin yapısındaki metaller birbirlerine eksi yüklü oksijen iyonları aracılığıyla bağlanırlar. Benzer şekilde metal organik çerçeve içerisindeki metal iyonları birbirlerine çok boyutlu bir şekilde polifonksiyonel organik partiküller aracılığıyla bağlanırlar.

Metal organik çerçevelerin asidik katalizör olarak kullanılabilmesinin temel sebebi, molekülün yapısında yer alan koordine olarak doymamış metal iyonları sayesinde metal organik çerçevelerin Lewis asitleri gibi davranabilmeleridir.

Bu metal organik çerçevelerden biride MIL-101'dir. MIL-101 umut verici uygulamalarıyla birçok bilim insanının dikkatini çekmiştir. Çalışma ve uygulama alanı hızla artan MIL-101 literatürde "gözenekli krom tereftalat" olarak bilinmektedir.

MIL-101'i diğer metal organik çerçevelere göre öne çıkaran iki temel özelliği vardır. Bunlar; kimyasallar ve neme karşı şaşırtıcı değerdeki dayanıklılığı ile adsorpsiyon ve kataliz uygulamaları için son derece uygun Cr- bölgeleri barındırıyor olmasıdır (Ekinci, 2017).

Yüksek yüzey alanı ve mükemmel kristal yapısı ile ayırma süreçleri ve kataliz uygulamalarında öne çıkan MIL-101 ilk olarak Lavoisier materyal enstitüsü tarafından 2005 yılında sentezlenmiştir (Şekil 3.1) (Hong ve ark., 2009).



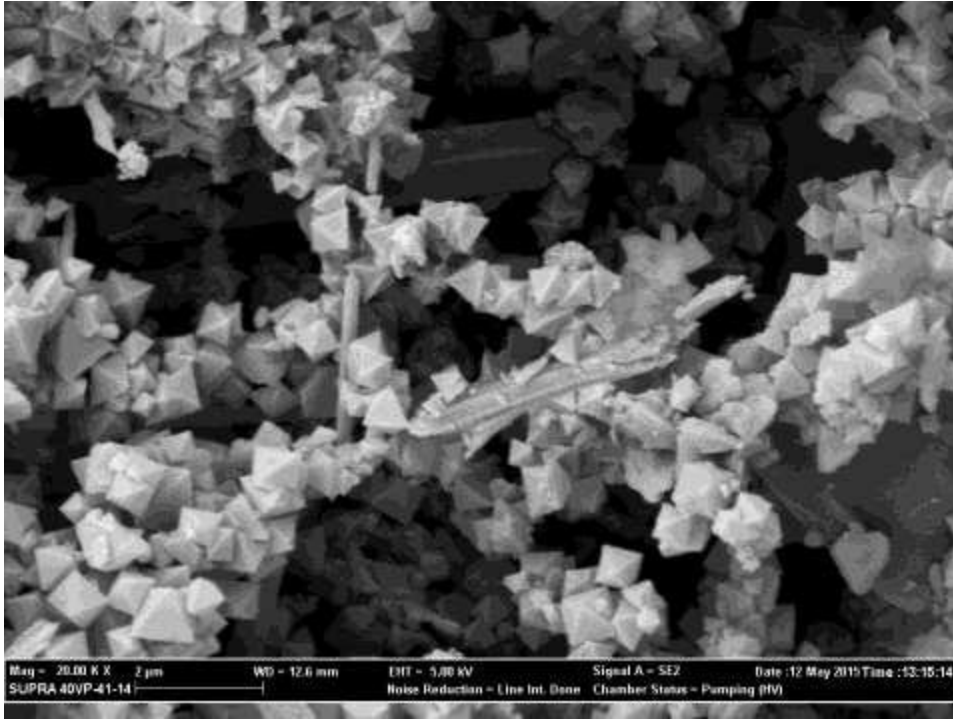
Şekil 3.1. MIL-101'in üretim aşamaları (Hong ve ark., 2009).

Literatür incelendiğinde MIL-101'in sentezi ile ilgili çalışmaların oldukça sınırlı çeşitlilikte olduğu görülür. Yapılan çalışmaların çok büyük bir bölümü mevcut sentez yönteminin geliştirilmesine dönük çalışmalardır. Molekül ağırlığının yaklaşık yarısını kromun oluşturduğu MIL-101 krom tereftalat olarak formüle edilmektedir. Sentezlenen MIL-101'in yüzey alanı hesaplanmış ve sonuç $4000 \text{ m}^2/\text{g}$ 'dan daha yüksek olarak rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar bu yüzey alanını büyütmenin oldukça zor olduğunu ortaya koymuştur. Bunun sebebi MIL-101 sentezinde kullanılan tereftalik asitten kaynaklanan safsızlıklardır. Sentez aşamasında giderilemeyen bu safsızlıkların sentez sonrasında giderilmesine dönük çalışmalar yapılmaktadır. Literatür incelendiğinde bu safsızlıkların giderilebilmesi için sentez sonrasında MIL-101'in etanol ve amonyum florür ile muamele edildiği görülür (Park ve ark., 2014).

MIL-101 sentezlendikten sonra yoğunluklu olarak sulardan ve yakıtlardan istenmeyen safsızlıkların temizlenmesinde adsorbent olarak kullanılmıştır (Behvandi ve ark., 2017). Daha sonraki süreçte ise yüksek yüzey alanı ve gözenekli yapısı nedeniyle hidrojen depolama ve spesifik ilaçların hedeflenen bölgedeki salınımı amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (Blanita ve ark., 2017).

Günümüzde yapılan çalışmalarda ise sentez kimyasında birçok kimyasal süreç içerisinde doğrudan katalizör/destekleyici olarak kullanılan MIL-101'in oldukça başarılı sonuçlar verdiği belirlenmiştir.

Literatürdeki MIL-101 sentezlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar iki temel aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada krom tereftalat oluşumu için tereftalik asit ile krom tuzunun tepkimeye girebilmesi için gerekli şartlar hazırlanır. İkinci aşamada ise temel hedef tepkimeye girmemiş tereftalatın uzaklaştırılarak MIL-101'in saflaştırılmasıdır. Bu saflaştırma işlemi için ilk aşamada elde edilen kristaller bir gün boyunca etilalkol-su karışımıyla ertesi gün ise amonyumflorür ile yıkanır (Park ve ark., 2014). Saflaştırma işlemi sonunda elde edilen MIL-101 kristallerinin yüzey yapısı taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analiz edilir (Şekil 3.2) (Ekinci, 2017).



Şekil 3.2. MIL-101'e ait sem görüntüsü (Ekinci, 2017).

Yapılan tez çalışmasında MIL-101, pirimidin türevlerinin sentezlenebilmesi amacıyla katalizör olarak kullanılmış ve memnuniyet verici verimlilik oranlarına ulaşılmıştır.

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A2) bileşiği %69 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin(A6) bileşiği %66 verimle elde edilmiştir.

MIL-101 ile yapılan çalışmalardan sonra verimi daha yüksek bir seviyeye çıkarabilmek amacıyla MIL-101 sülfonik asitle uygun şartlar altında muamele edilerek MIL-101-SO₃'e dönüştürülmüştür. MIL-101-SO₃ kullanılan çalışmalarda verim MIL-

101' e göre daha yüksek değerlere ulaşmıştır. MIL-101-SO₃ kullanılan çalışmalarda 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2) %71 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A6) bileşiği ise %68 verimle sentezlenmiştir.

3.2.2. Katalizör olarak HCl'nin kullanılması

Literatür incelendiğinde Biginelli tepkimelerinde farklı zamanlarda melamin tri sülfonik asit, kloro asetik asit, sülfamik asit, tartarik asit, p- amino benzen sülfonik asit, fosforik asit, tiyamin hidroklorik asit, tri floro metan sülfonik asit, editronik asit , 2-kloro-4-nitro benzoik asit, okzalik asit, sülfonik salisilik asit, formil fenil bromik asit, asetik asit gibi bir çok asidik katalizörün başarıyla kullanıldığı görülmektedir. Yapılan tez çalışmasında asetik asit içerisinde katalitik miktarda (birkaç damla) hidroklorik asit kullanılmıştır. Yapılan çalışmada hidroklorik asidin birkaç damla gibi az bir miktarda kullanıldığında yüksek verimlilikte ürünler elde edildiği, hidroklorik asidin fazla kullanılması durumunda ise ürünün elde edilemediği belirlenmiştir.

Katalizör olarak HCl'nin kullanıldığı tepkimelerde 3,5-difenil-1*H*-pirazol bileşiği (A1) %80 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2) bileşiği %74 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A5) bileşiği %61 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A6) bileşiği %72 verimle sentezlenmiştir.

3.2.3. Sulu ortamda yapılan çalışma

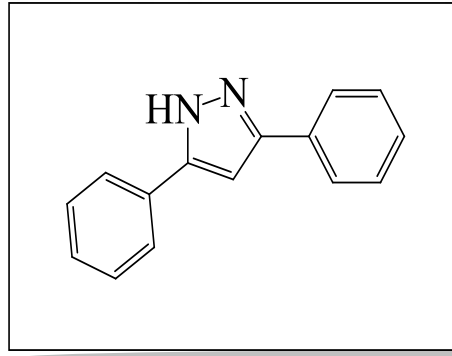
Teknoloji, ekonomik koşullar, iletişim ve yetişmiş insan kaynağı gücünün gelişmesi ile birlikte bilim insanları tarafından yapılan araştırmalarda ve buna bağlı olarak incelenen kimyasal süreçlerin oranında çok ciddi artışlar meydana gelmiştir. Bu kimyasal süreçlerin her biri var olan bir ihtiyacı gidermeye veya mevcut koşulları iyileştirmeye dönük önemli çalışmalardır. Fakat bu çalışmaların artması ve çok çeşitli kimyasalların kullanımı çevre ve sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir.

Bu nedenle son zamanlarda ‘Yeşil Kimya’ başlığı altında çözücüsüz ortamlarda veya su gibi zararsız çözücülerin kullanıldığı ortamlarda önemli çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan tez çalışmasında da çevreye duyarlı bir kimyasal süreç geliştirebilmek adına sulu ortamda (%75 su + %25 asetik asit) çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmanın farklı bir versiyonunda mikrodalga reaktör kullanılarak zaman açısından da tasarruf sağlanmıştır. Sulu ortamda yapılan çalışmada 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2) bileşiği %49 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A5) bileşiği %58 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A6) %52 verimle, 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A7) %53 verimle sentezlenmiştir.

3.3. Deneysel Çalışmalar

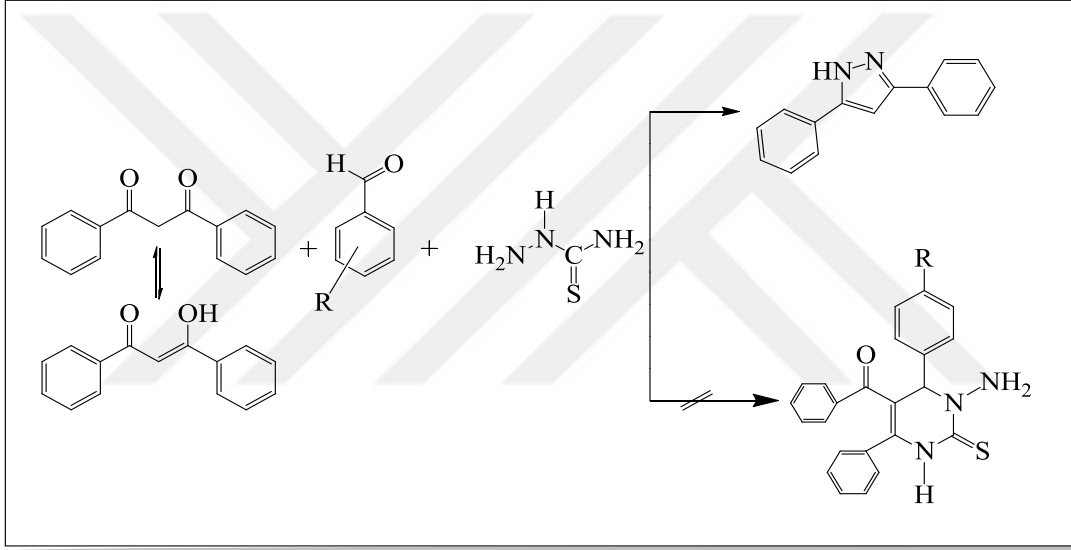
3.3.1. 3,5-Difenil-1*H*-pirazol (A1)



Şekil 3.3. A1 bileşiği.

Yapılan çalışmada Biginelli reaksiyonu ile (1-amino-4,6-difenil-2-tiyokso-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-5-il fenil) metanon bileşiği elde edilmesi planlandı. Bu amaçla benzaldehit (1 mmol), tiyosemikarbazit (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) asetik asitte çözülerek, katalitik miktarda derişik HCl ile birlikte 8 saat kaynatıldı. Reaksiyon TLC (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edildi. Tepkime sona erdikten sonra çözelti 1 gece bekletildi. Çöken katı kısım süzülerek dietileter ile yıkandı. Elde

edilen ürünün kristallendirilebilmesi için birçok çözücüyle çalışmalar yapıldı. Kristallendirme için en uygun çözücünün toluen olduğu belirlendi ve bileşik toluende kristallendirildi. Açık sarı renkte olan kristalin erime noktası 198-200 °C olarak belirlendi. Tepkimenin verimi %80 olarak hesaplandı. Saflaştırılan kristalize bileşiğin yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR ve X-ray analizi ile aydınlatıldığında beklenen üründen farklı olarak 3,5-difenil-1*H*-pirazol (Akbari ve Mirjalili, 2016) bileşiğinin oluştuğu tesbit edildi (Şekil 3.4). Sentezlenen bileşik literatürde var olan bir bileşik olmasına karşın sentez çalışmamız, bileşiği elde etmede yeni ve yüksek verimli bir yöntem özelliği taşımaktadır.

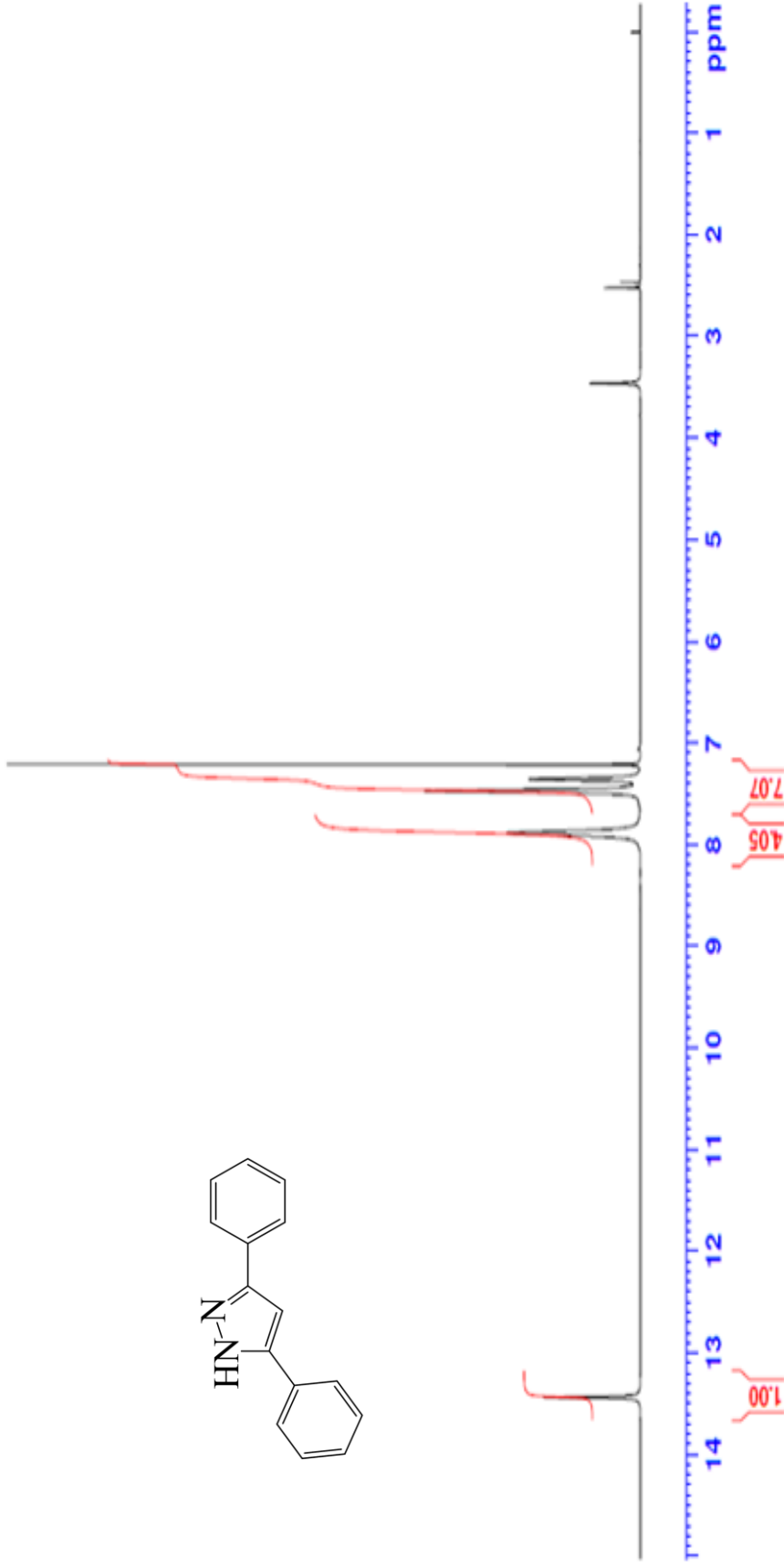


Şekil 3.4. Tepkime elde edilen ürün.

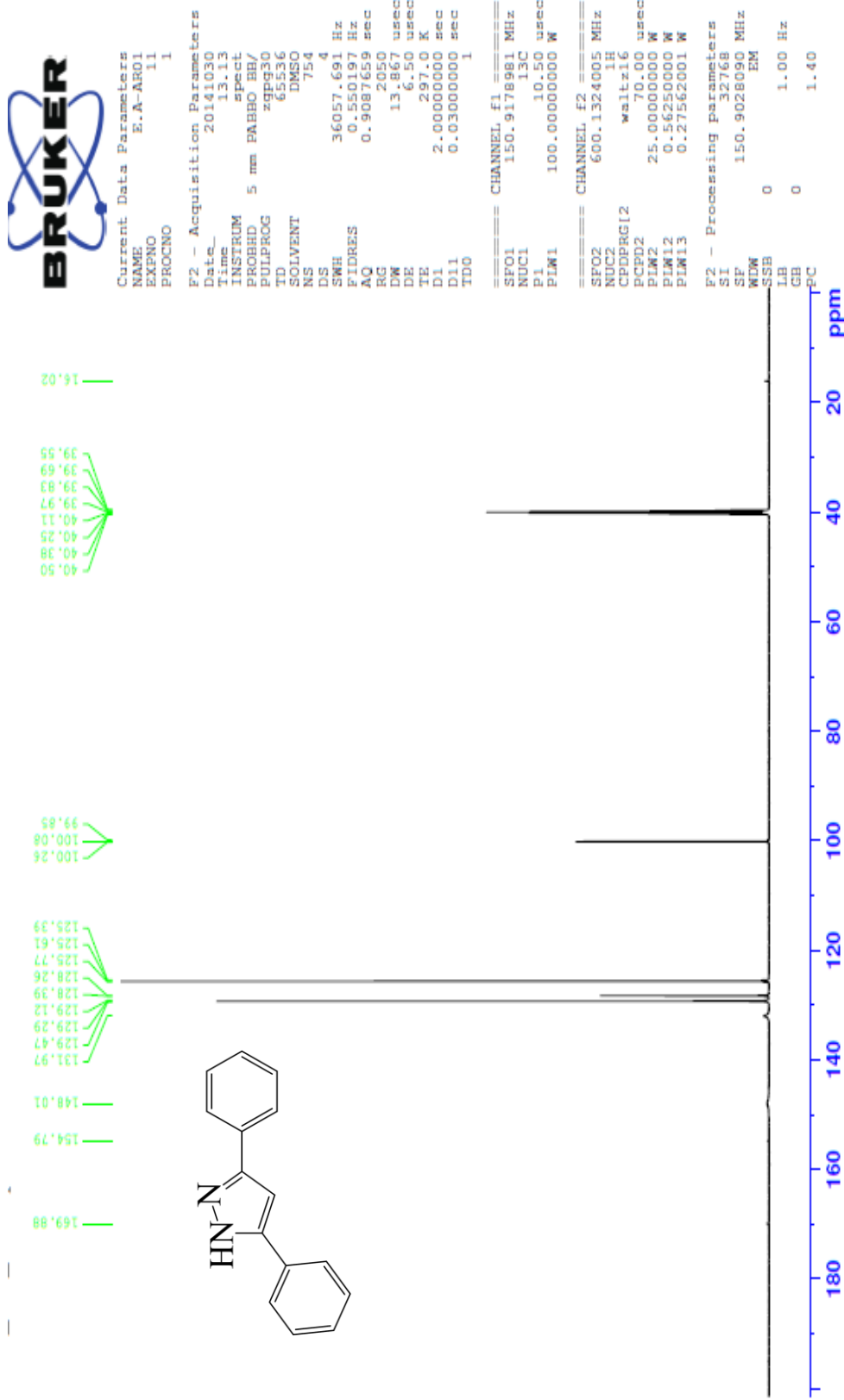
A1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda $\delta=13.4$ ppm'de gözlenen singlet sinyal N-H protonuna, $\delta=7.2$ ppm'de gözlenen singlet sinyal C-H protonuna $\delta=7.3-7.9$ ppm'de gözlenen multiyet sinyal aromatik halka protonlarına aittir.

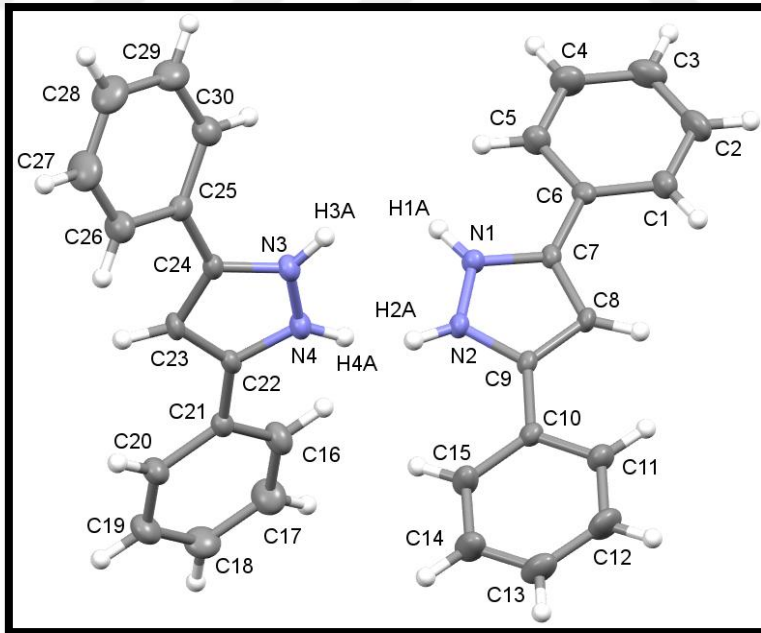
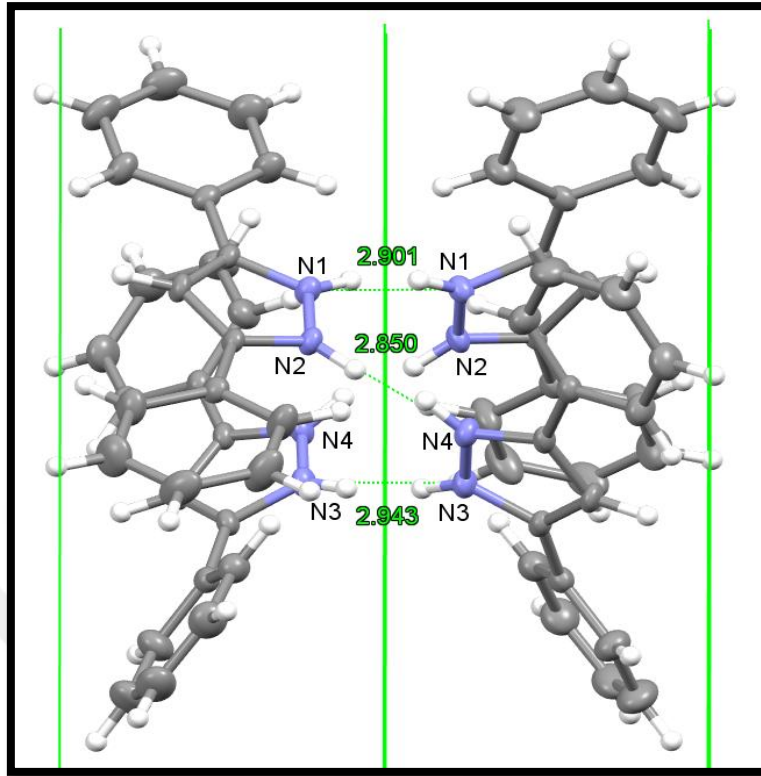
A1 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda gözlenen sinyaller; 99.85, 100.08, 100.26, 125.39, 125.61, 125.77, 128.26, 128.39, 129.12, 129.29, 129.47, 131.97 ppm şeklindedir.

Yapılan X-ray analiz sonucunda molekülün tetramer yapısında bulunduğu ve güçlü hidrojen bağlarına sahip olduğu tespit edilmiştir.

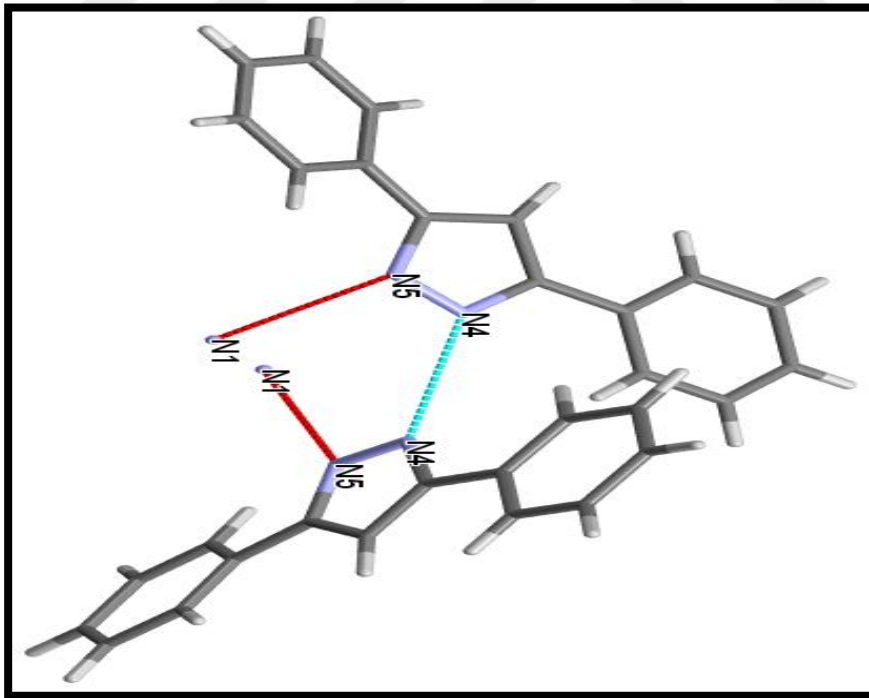
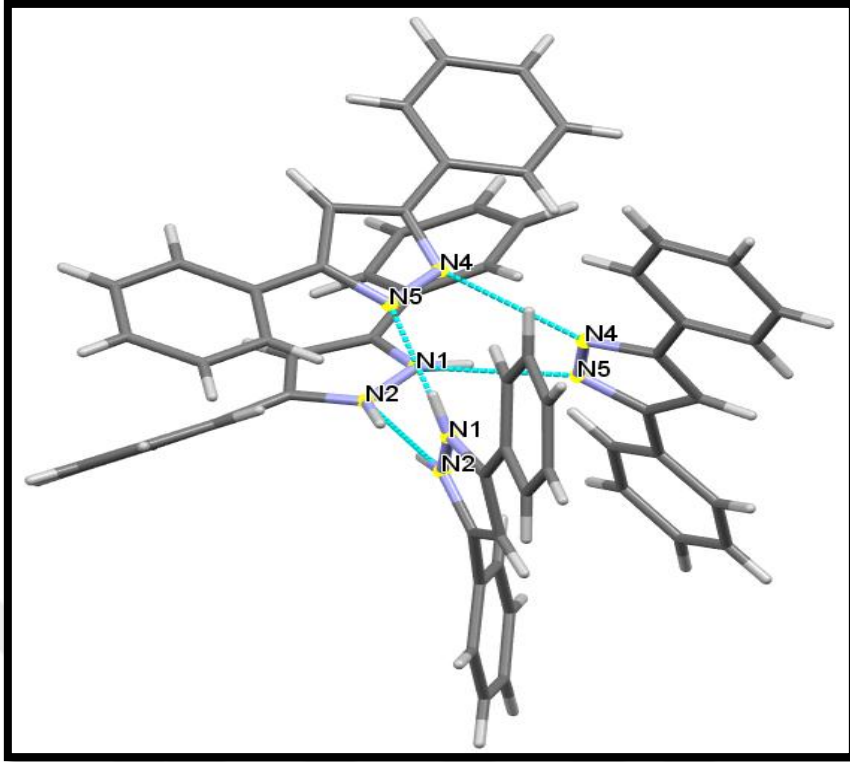


Şekil 3.5. A1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

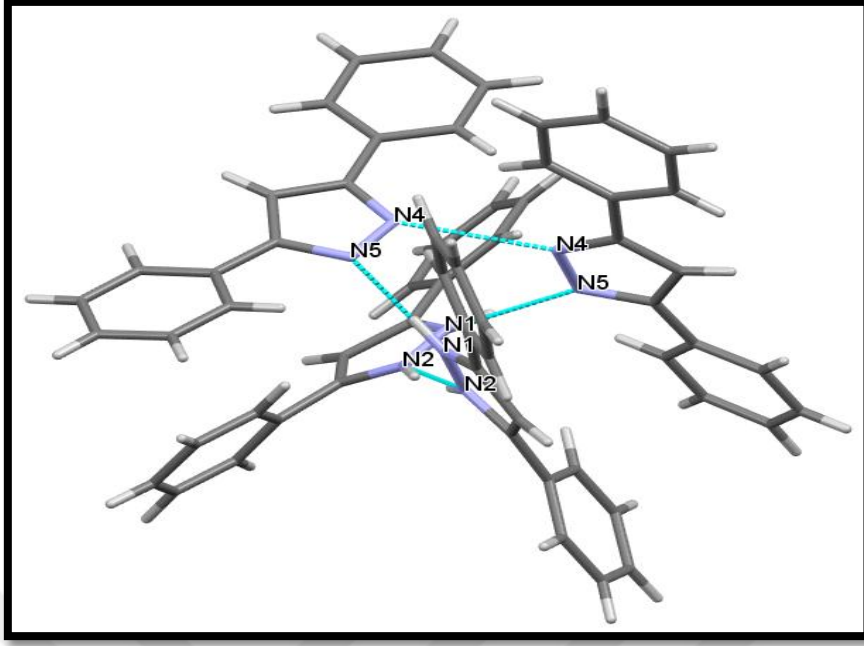
Şekil 3.6. A1 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu.



Şekil 3.7. A1 bileşiğinin X-ray analiz sonucu-I.



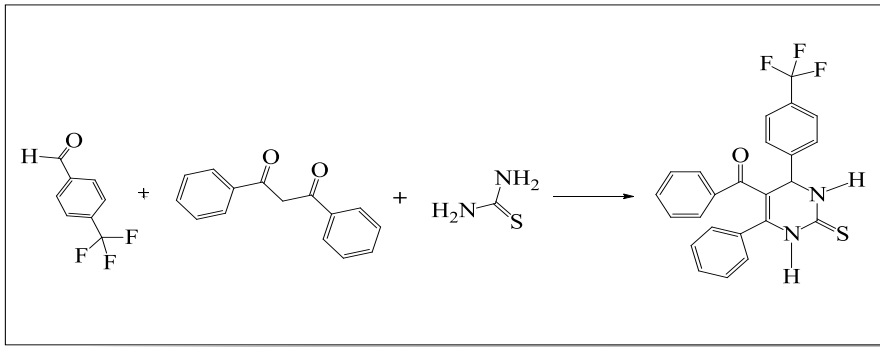
Şekil 3.8. A1 bileşiğinin X-ray analiz sonucu-II.



Şekil 3.9. A1 bileşiğinin X-ray analiz sonucu-III.

3.3.2. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2)

A2 bileşiğinin sentezlenmesinde çeşitli katalizörler, mikrodalga reaktör ve sulu ortam gibi farklı yaklaşımlar denenmiş ve verimler kıyaslanmıştır.

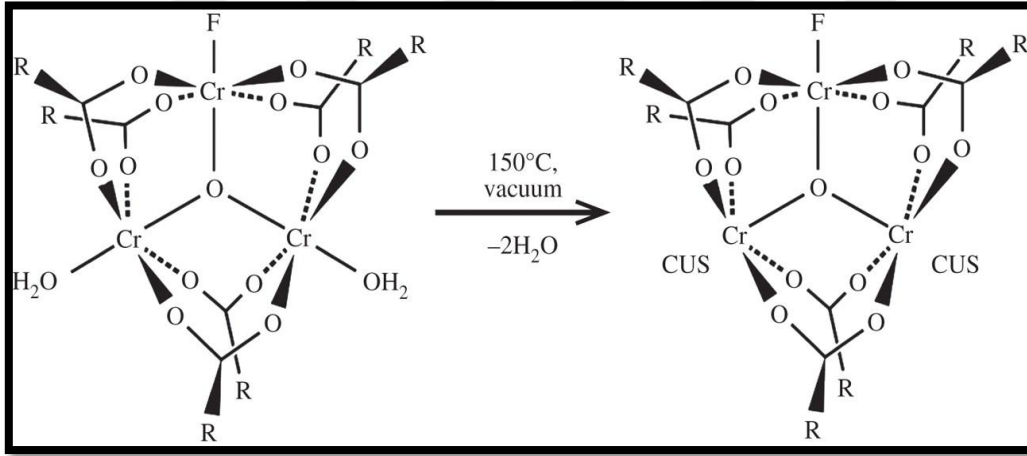


Şekil 3.10. A2 bileşiğinin sentez tepkimesi.

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: 4-triflorometilbenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda derişik HCl eklendi ve 12 saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti 1 gece bekletildi. TLC ile

kontrol edildikten sonra elde edilen ürün süzülür ve kurutuldu. Kristallendirme işlemi için farklı çözücülerle yapılan çalışmada etanolün en uygun çözücü olduğu belirlendi. Daha sonra A2 bileşiği etanolde kristallendirildi. Açık sarı renkteki kristalin erime noktası 225-226 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi %74 olarak hesaplandı.

Katalizör olarak MIL-101 kullanılması: Yapısında krom tereftalat bulunan MIL-101 gözenekli yapısı nedeniyle reaksiyonun gerçekleşebilmesi için uygun bir kafes yapısı oluşturmaktadır (Şekil 3.11). Ayrıca içeriğindeki metaller nedeniyle lewis asidi özelliği de göstermektedir. Bu durum daha önce katalizör olarak kullanılan HCl'nin yerine alternatif katalizör olarak kullanılmasına neden oldu. Yapılan deneyde; 4-triflorometilbenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda MIL-101 ilave edildi ve 12 saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti soğutulduktan sonra MIL-101 süzülür ve çözelti bir gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Daha sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %69 olarak hesaplandı.



Şekil 3.11. MIL-101.

Katalizör olarak MIL-101-SO₃ kullanılması: MIL-101'in sülfonik asitle uygun şartlar altında muamele edilmesi sonucu elde edilen MIL-101-SO₃; MIL -101'den sonra katalizör olarak kullanıldı ve reaksiyonun verimi yükseltildi. 4-triflorometilbenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda MIL-101-SO₃ ilave edildi ve 12 saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti soğutulduktan sonra MIL-101-SO₃ süzülür ve çözelti bir gece bekletildi. Çöken kısım

süzülerek kurutuldu. Daha sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %71 olarak hesaplandı.

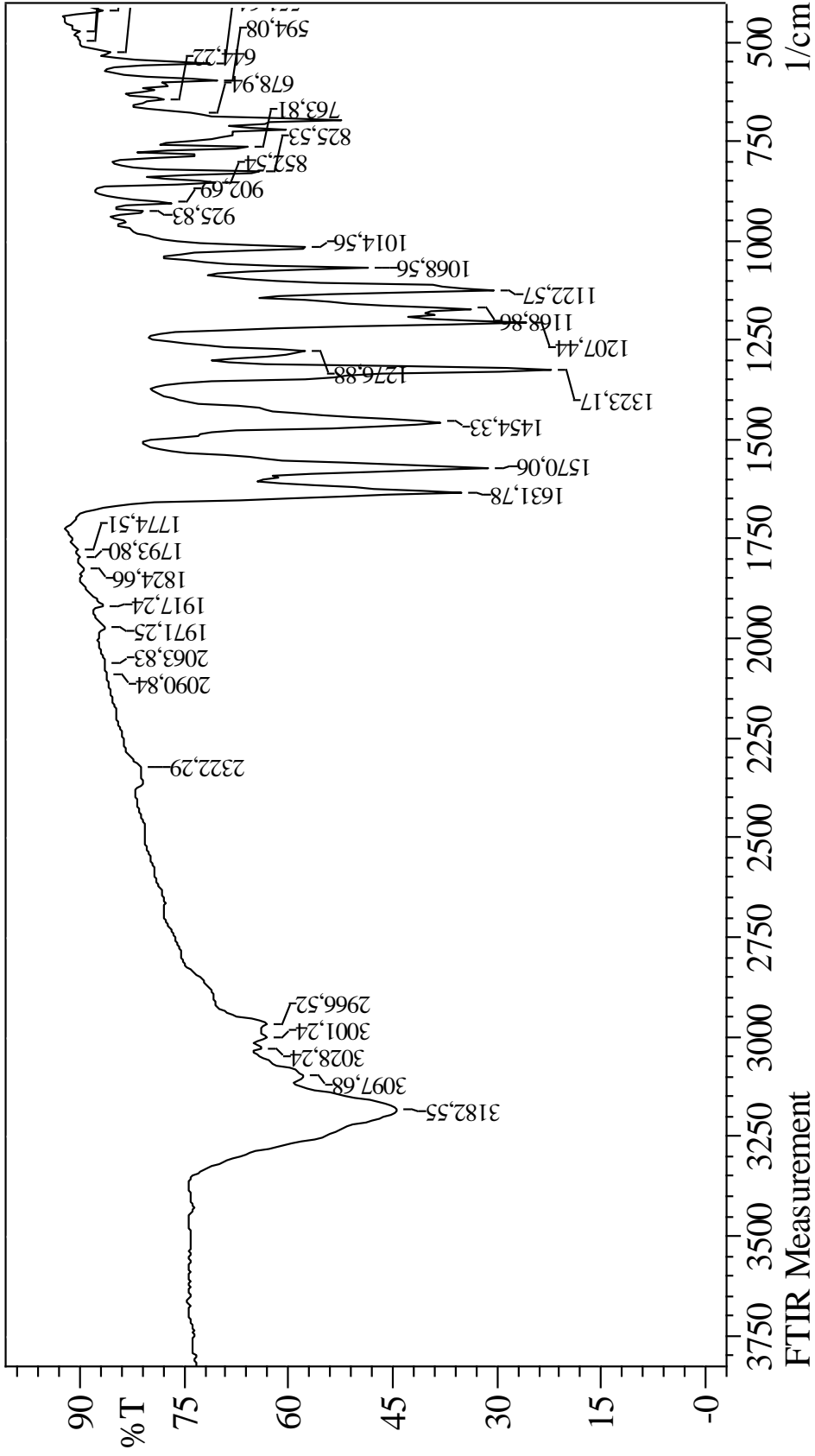
Mikrodalga reaktörde yapılan çalışma: Bu çalışmada reaksiyonun daha yüksek verimle ve daha kısa sürede gerçekleştirilmesi hedeflendi ve bu amaçla mikrodalga reaktör kullanıldı. ; 4-triflorometilbenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda HCl ilave edildi ve mikrodalga reaktörde yarım saat ısıtıldı. Elde edilen çözelti soğutulup, bir gece beklendi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Daha sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %56 olarak hesaplandı.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Yapılan deneyde ürünün daha çevreci koşullarda ve daha yüksek verimle elde edilmesi hedeflendi ve bu nedenle çözücü olarak %75 su + %25 asetik asit kullanıldı. ; 4-triflorometilbenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) %25'lik asetik asitte çözülüp karışıma katalitik miktarda HCl ilave edildi ve mikrodalga reaktörde yarım saat ısıtıldı. Elde edilen çözelti soğutuldu ve bir gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Daha sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %49 olarak hesaplandı.

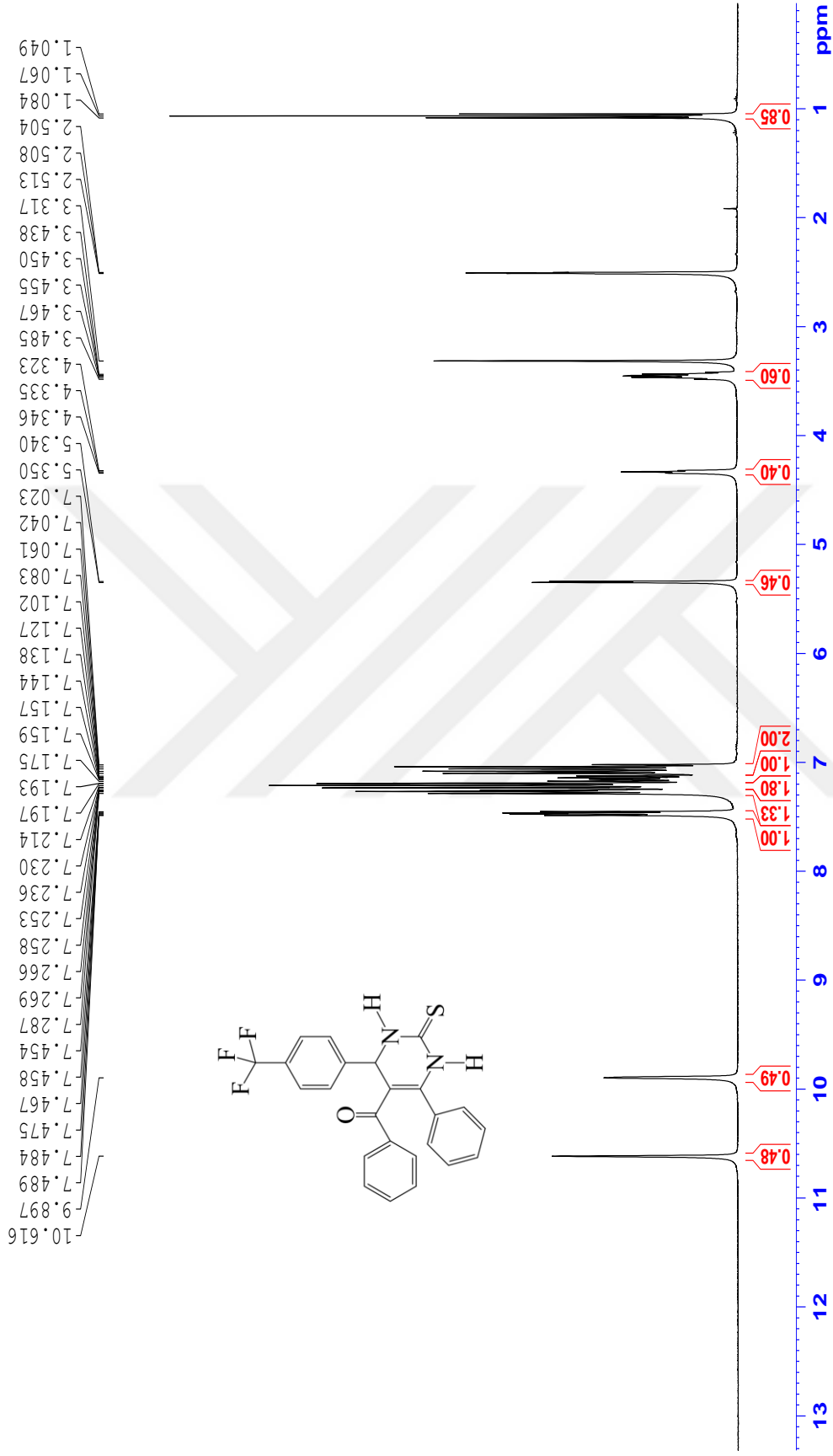
A2 bileşiğinin IR spektrumunda 3182 ve 3097 cm^{-1} gözlenen sinyaller N-H titreşim sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1570 cm^{-1} 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir. 3001 , 2966 cm^{-1} gözlenen sinyaller C-H, 1631 cm^{-1} 'deki sinyal C-N, 1276 cm^{-1} 'deki sinyal ise C=S varlığı şeklinde yorumlanabilir.

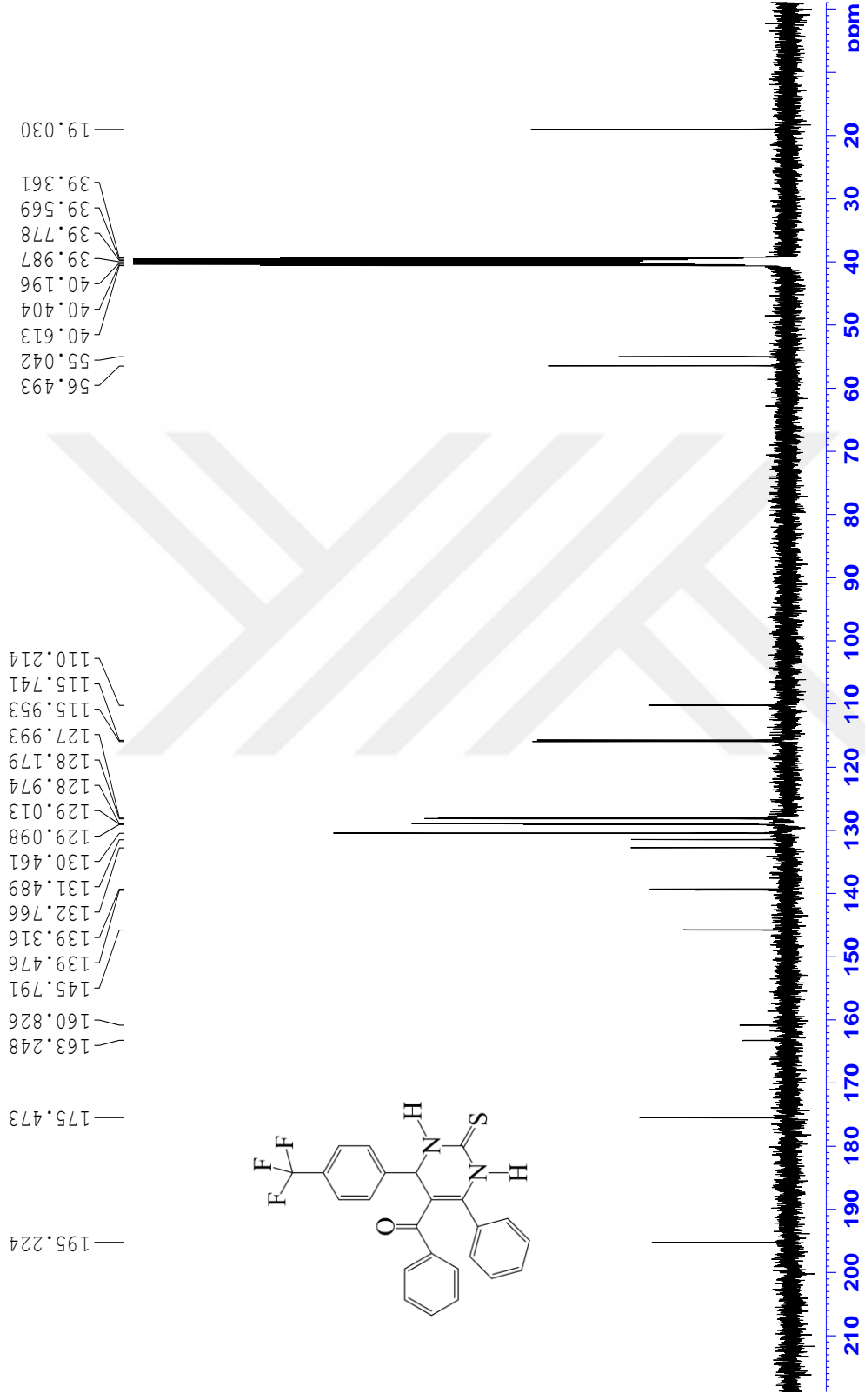
A2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=10.6\text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet sinyal 1 nolu N-H protonuna, $\delta=9.8\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise halkaya bağlı 3 nolu N-H protonuna aittir. $\delta=6.9-7.5\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal multiplet aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.3\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

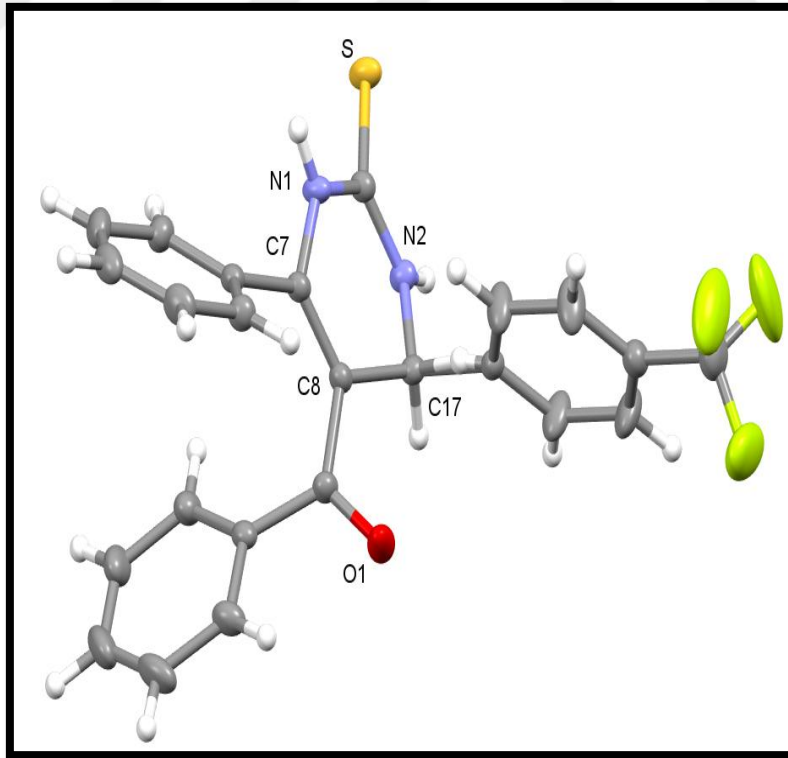
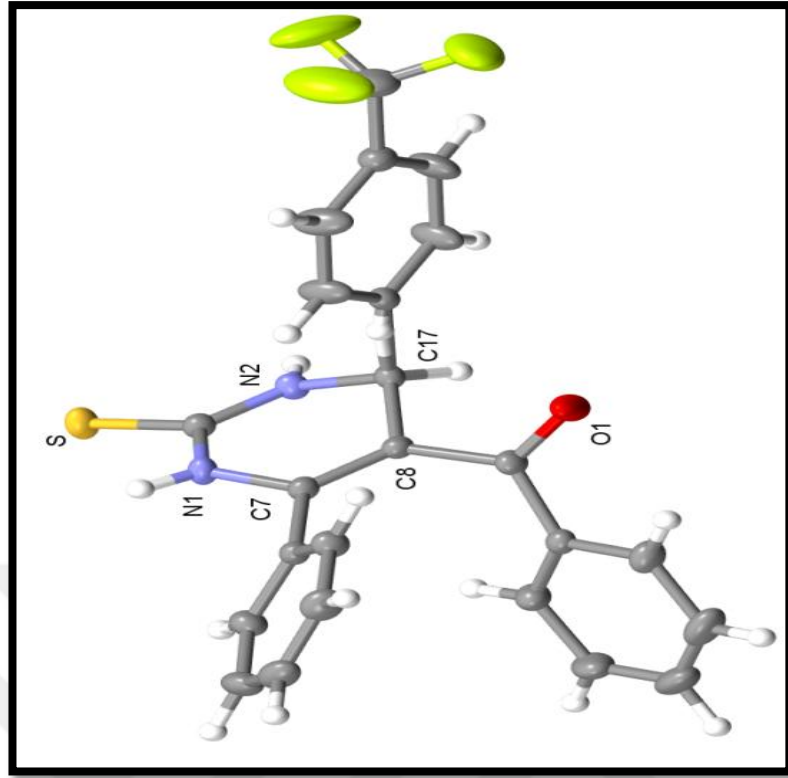
A2 bileşiğinin $^{13}\text{C NMR}$ (ppm) spektrumunda 195 ppm 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonu, 175 ppm 'deki sinyal ise C=S pikini temsil eder. Diğer C atomlarına ait sinyaller, 160.8 , 145.8 , 139.5 , 139.4 , 132.8 , 131.5 , 130.4 (CF), 129.5 , 129.3 , 128.8 , 128.3 , 127.8 , 115.8 , 115.6 , 110.3 (C5), 56.6 ppm (C4) şeklinde gerçekleşmiştir.



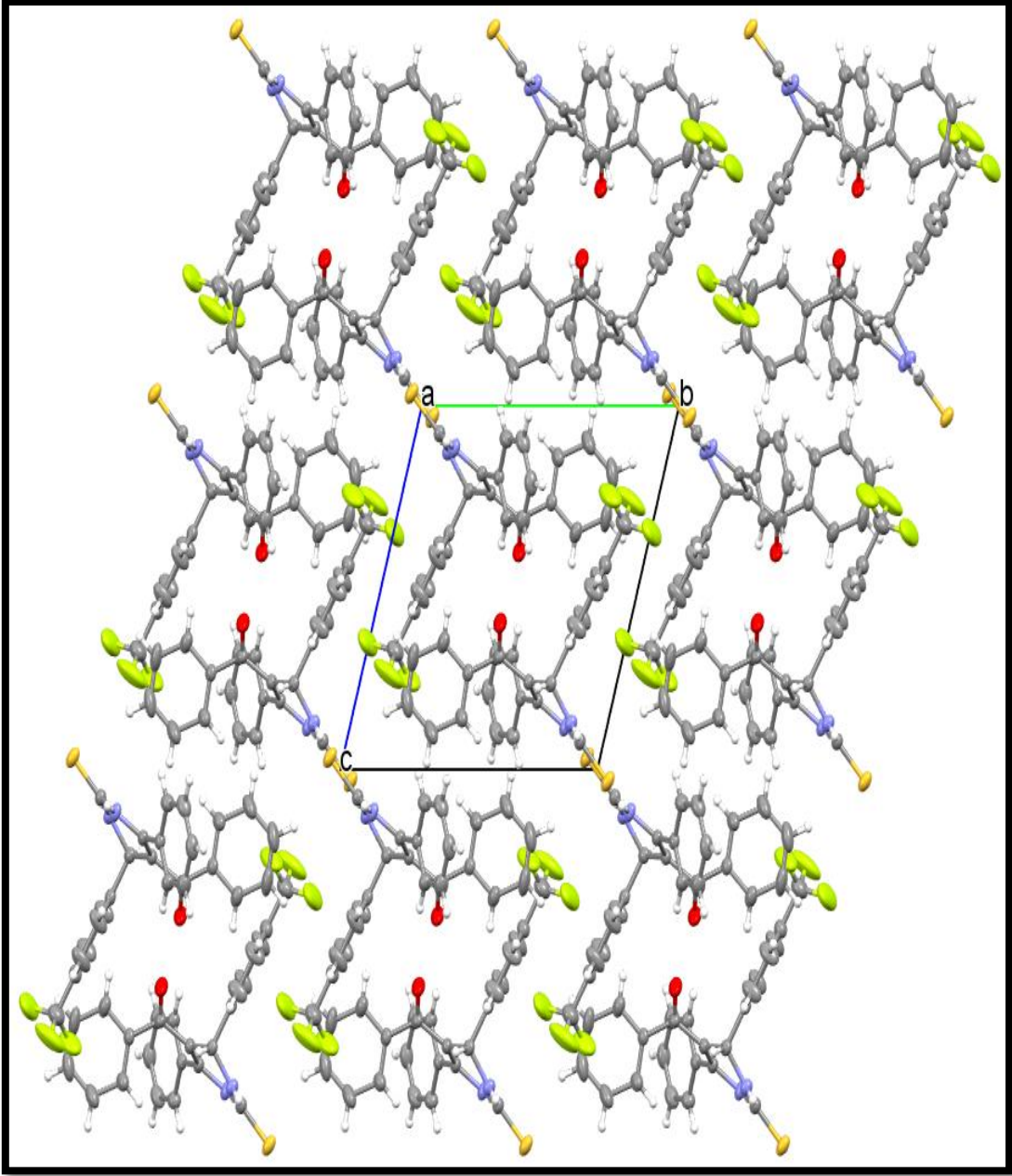
Şekil 3.12. A2 bileşiğinin IR spektrumu.

Şekil 3.13. A2 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

Şekil 3.14. A2 bileşiğinin ¹³C -NMR spektrumu.



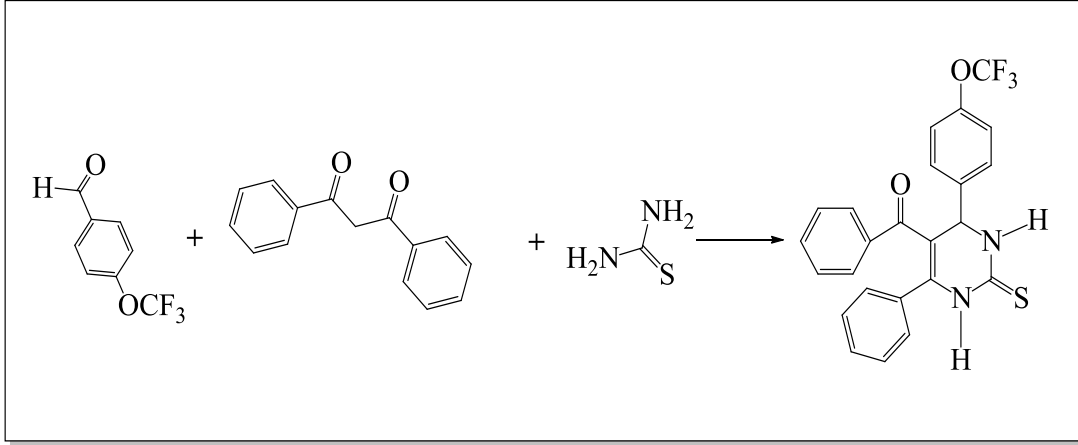
Şekil 3.15. A2 bileşiğinin X-ray analizi-I.



Şekil 3.16. A2 bileşiğinin X-ray analizi-II.

3.3.2. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A3)

AR3 bileşiğinin sentezlenmesinde çeşitli katalizörler, mikrodalga reaktör ve sulu ortam gibi farklı yaklaşımlar denenmiş ve verimler kıyaslanmıştır.



Şekil 3.17. A3 bileşiğinin sentez tepkimesi.

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: 4-triflorometoksibenzaldehit (1 mmol), tiyoüre(1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) 15 ml asetik asitte çözülüp, karışıma birkaç damla derişik HCl eklendi ve 12 saat kaynatıldı. TLC ile tepkimenin bitip bitmediği kontrol edildi. Elde edilen çözelti 1 gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Elde edilen katı madde yağmsı bir tabakaya sahip olduğu için dietil eter ile çevrildi. Yağmsı tabaka giderildikten sonra etanolde kristallendirildi. Parlak sarı renkteki kristalin erime noktası 202-204 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi %72 olarak hesaplandı.

Katalizör olarak MIL-101 kullanılması: Yapılan deneyde 4-triflorometoksibenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) 15 ml asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda MIL-101 ilave edildi ve 12 saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti soğutulduktan sonra MIL-101 süzldü ve çözelti bir gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Daha sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %66 olarak hesaplandı.

Katalizör olarak MIL-101-SO₃ kullanılması: 4-triflorometoksibenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) 15 ml asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda MIL-101-SO₃ ilave edildi ve 12 saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti soğutulduktan sonra MIL-101-SO₃ süzldü ve çözelti bir gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Daha sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %68 olarak hesaplandı.

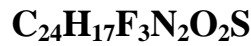
Mikrodalga reaktörde yapılan çalışma: 4-triflorometoksibenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda HCl ilave edildi ve mikrodalga reaktörde yarım saat ısıtıldı. Elde edilen çözelti soğutulup, bir gece beklendi. Çöken kısım süzülerek dietil eter ile yıkandı. Kurutulan katı kısım etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %65 olarak hesaplandı.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Yapılan deneyde çözücü olarak %75 su + %25 asetik asit kullanıldı. 4-triflorometoksibenzaldehit (1 mmol), tiyoüre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) %25'lik asetik asitte çözülüp karışıma katalitik miktarda HCl ilave edildi ve mikrodalga reaktörde yarım saat ısıtıldı. Elde edilen çözelti soğutuldu ve bir gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Daha sonra etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %52 olarak hesaplandı.

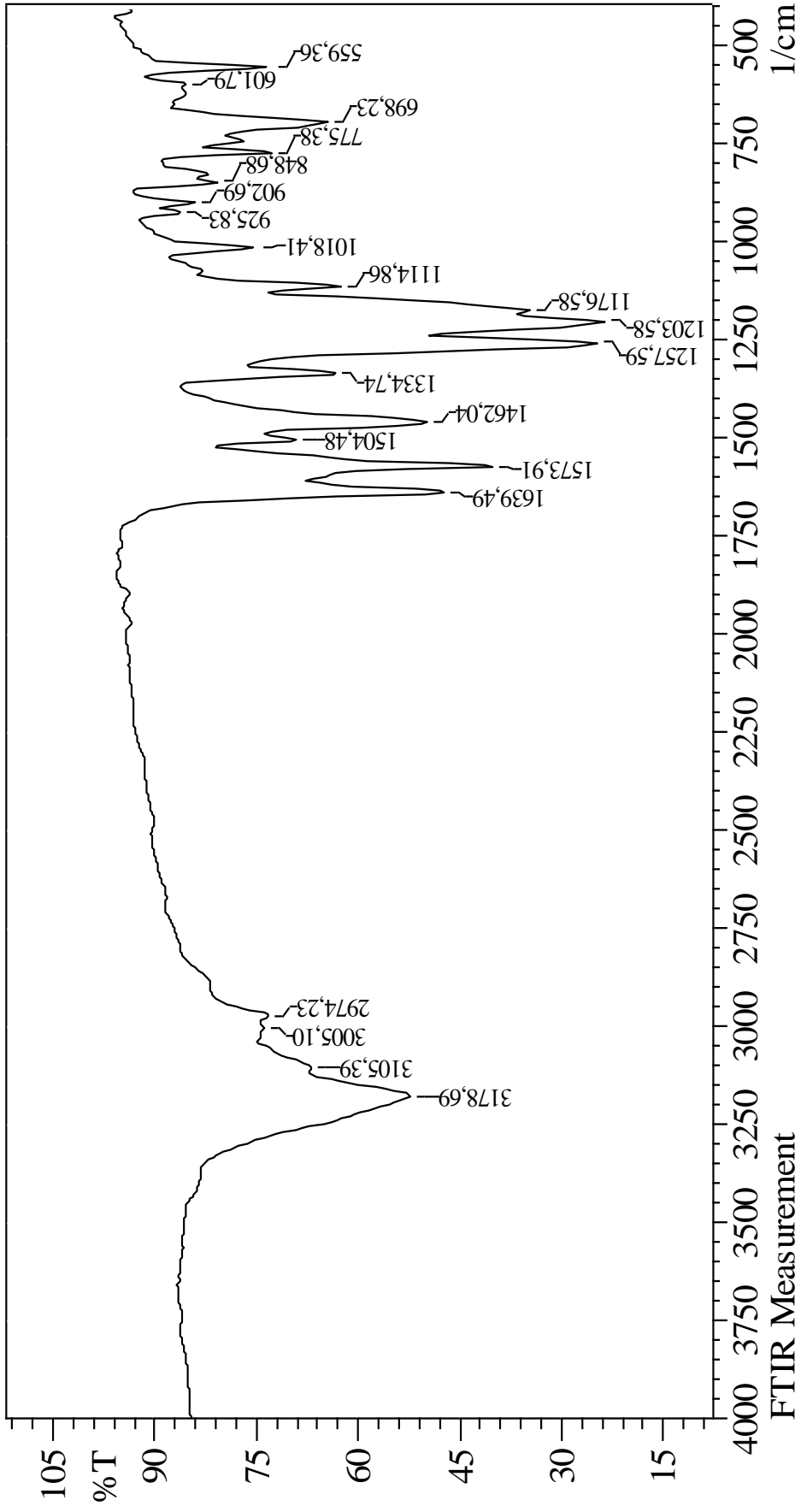
A3 bileşiğinin IR spektrumunda 3178 ve 3105 cm^{-1} gözlenen sinyaller N-H titreşim sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1639 cm^{-1} 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna, 1257 cm^{-1} 'deki sinyal ise C=S grubunun varlığına işaret etmektedir.

A3 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=10.7$ ppm'de gözlenen singlet sinyal 1 nolu N-H protonuna, $\delta=9.9$ ppm'de gözlenen sinyal ise halkaya bağlı 3 nolu N-H protonuna aittir. $\delta=6.9-7.6$ ppm'de gözlenen sinyal multiplet aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.3$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

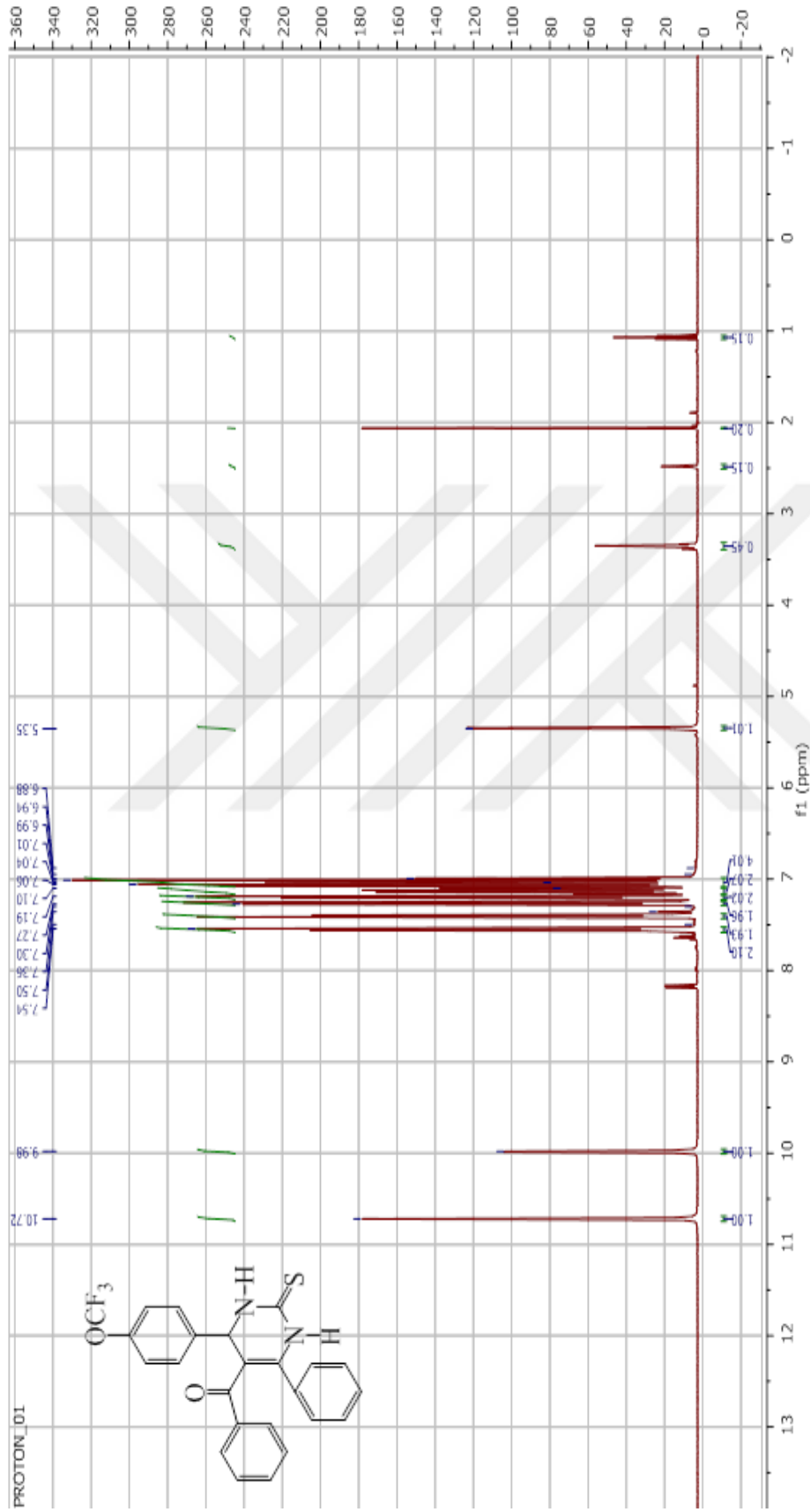
A3 bileşiğinin $^{13}\text{C NMR}$ (ppm) spektrumunda 195 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 175 ppm'de C=S pikini karbonunu temsil eder. Diğer C atomlarına ait sinyaller; 149.1, 142.4, 140.1, 138.3, 132.3, 131.7, 130.5, 128.8, 128.6, 128.3, 127.7 (OCF), 122.0, 121.3, 118.6, 111.2 (C5), 56.7 ppm (C4) şeklinde belirlenmiştir.



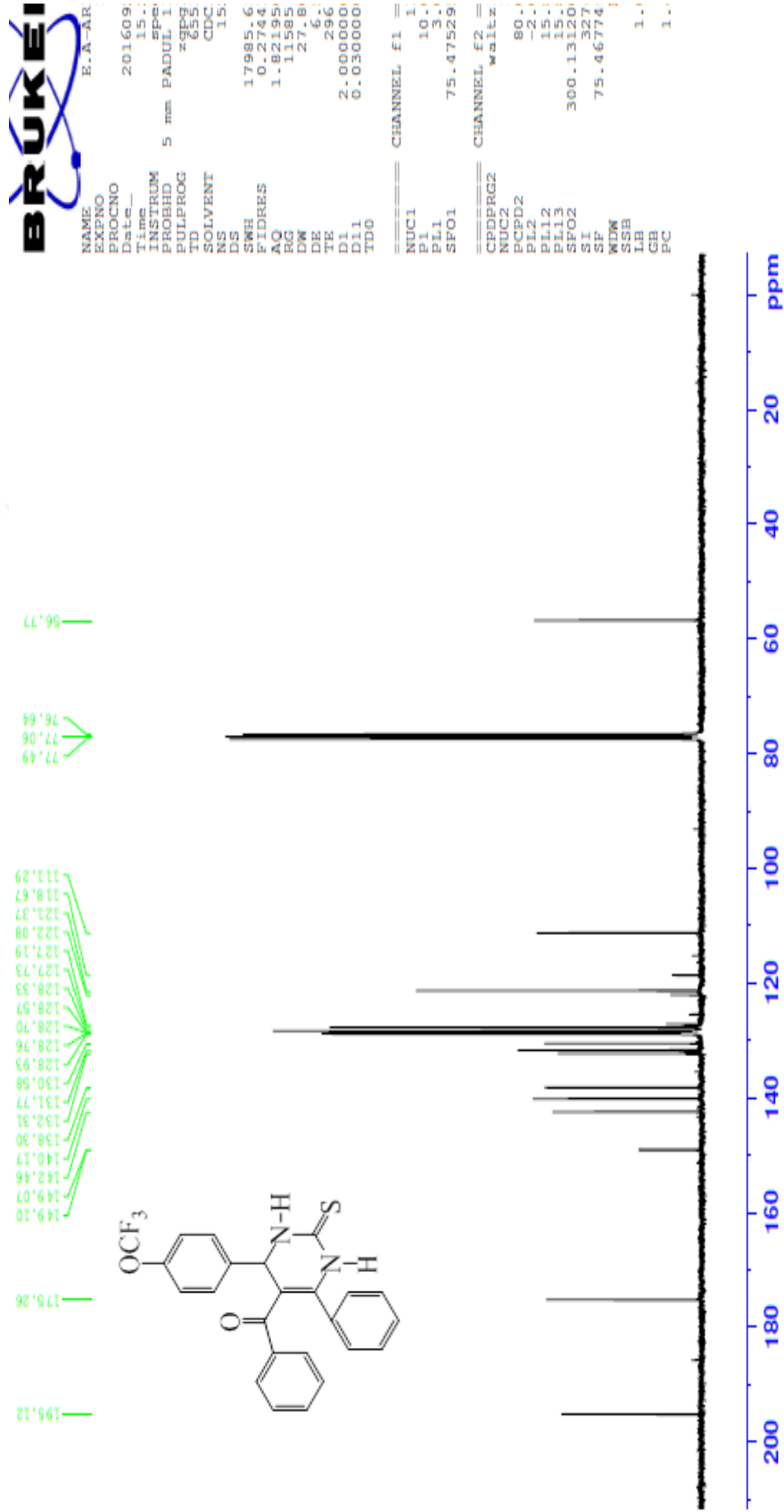
Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	63.43	3.77	6.16
Bulunan(%)	63.42	3.79	6.15



Şekil 3.18. A3 bileşiğinin IR spektrumu.



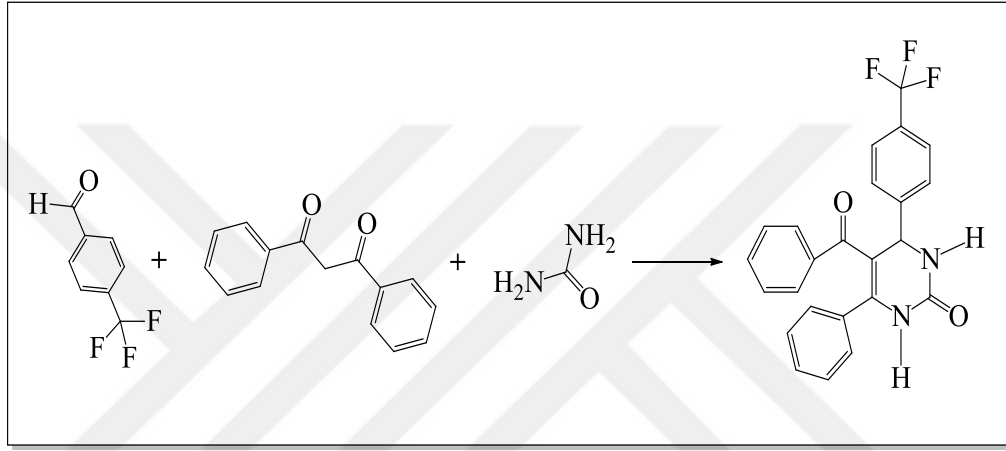
Şekil 3.19. A3 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

Şekil 3.20. A3 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu.

3.3.4. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A4)

2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin türevlerinin sentezlenmesi amacıyla tiyüere yerine üre kullanılmış ve oksopirimidin türevleri sentezlenmiştir.

A4 bileşiğinin sentezlenmesinde iki farklı yöntem kullanılmış, verimler hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.21. A4 bileşiğinin sentez tepkimesi.

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: 4-triflorometilbenzaldehit (1 mmol), üre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) 15 ml asetik asitte çözülüp, karışıma birkaç damla HCl eklendi ve 12 saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti 1 gece bekletildi. TLC ile kontrol edildikten sonra elde edilen ürün süzüldü ve kurutuldu. Daha sonra A4 bileşiği n-bütanolde kristallendirildi. Sarı renkteki kristalin erime noktası 232-235 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi %61 olarak hesaplandı.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Yapılan deneyde çözücü olarak %75 su + %25 asetik asit kullanıldı. 4-triflorometilbenzaldehit (1 mmol), üre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) %25'lik asetik asitte çözülüp karışıma katalitik miktarda HCl ilave edildi ve mikrodalga reaktörde yarım saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti soğutuldu ve bir gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Daha sonra n-bütanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %58 olarak hesaplandı.

A4 bileşiminin IR spektrumunda 3209 ve 3109 cm^{-1} gözlenen sinyaller N-H sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1616 cm^{-1} 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir. 1697 ve 1666 cm^{-1} 'de gözlene sinyaller ise tautomerizasyon kaynaklı bir şekilde C=N ve C=O gruplarının varlığına işaret olarak değerlendirilebilir.

A4 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=7.9$ ve 6.7 ppm'de gözlenen singlet sinyal N-H protonlarına aittir. $\delta=6.9-7.7$ ppm'de gözlenen sinyal multiplet aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.7$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

A4 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumunda 195 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 176 ppm'de C=O pikinin karbonunu temsil eder. Diğer C atomları 154.8, 145.6, 139.5, 139.4, 132.8, 132.4, 131.5, 130.4 (CF), 129.1, 128.9, 128.2, 127.9, 115.9, 115.7, 110.0(C5), 58.5 (C4) ppm şeklinde belirlenmiştir.

Kimyasal formülü: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$

Molekül ağırlığı: 422.40 g/mol

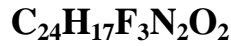
Renk: Sarı

Erime noktası: 232-235 $^{\circ}\text{C}$

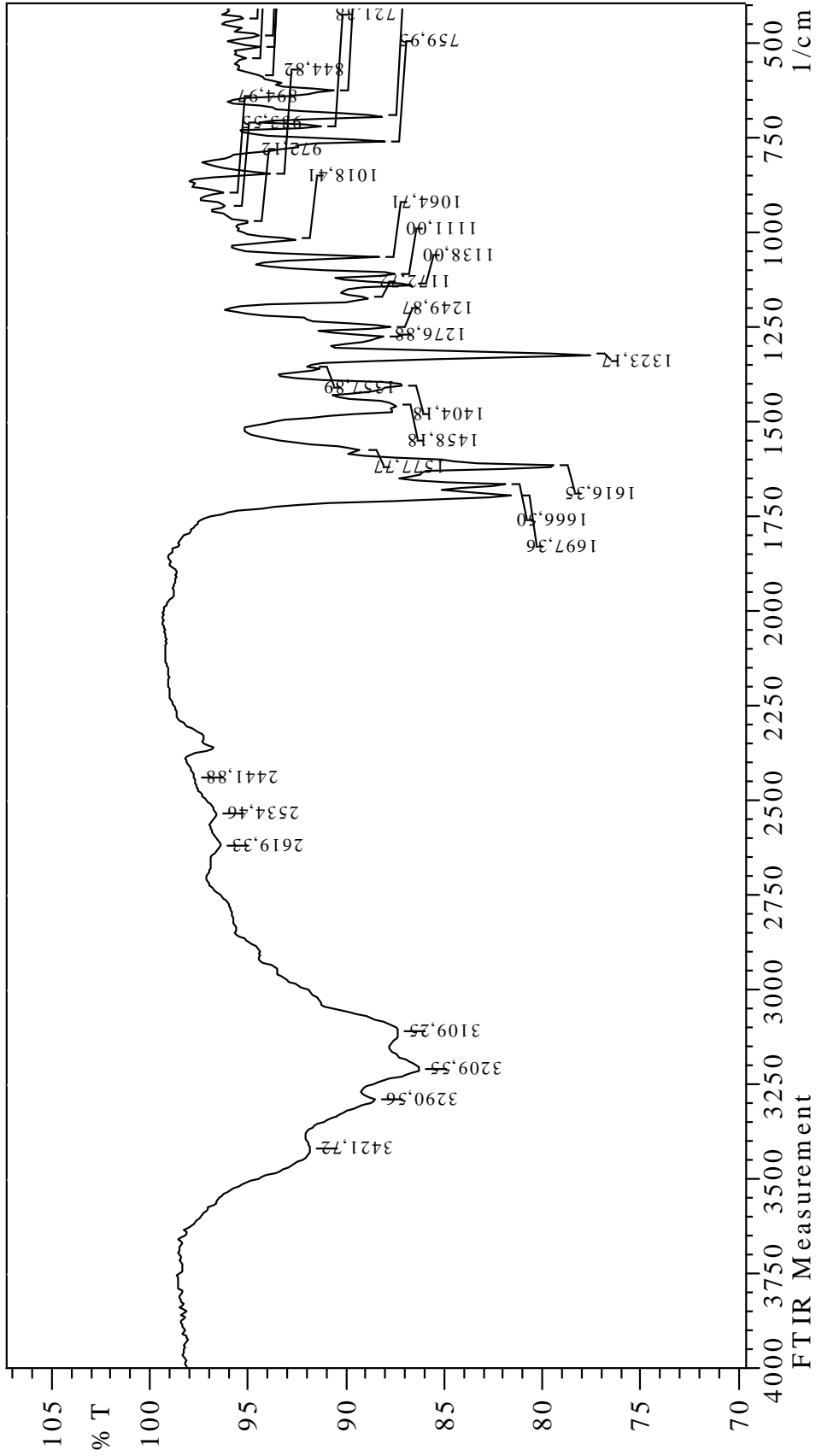
Tepkimenin verimi:

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim %61.

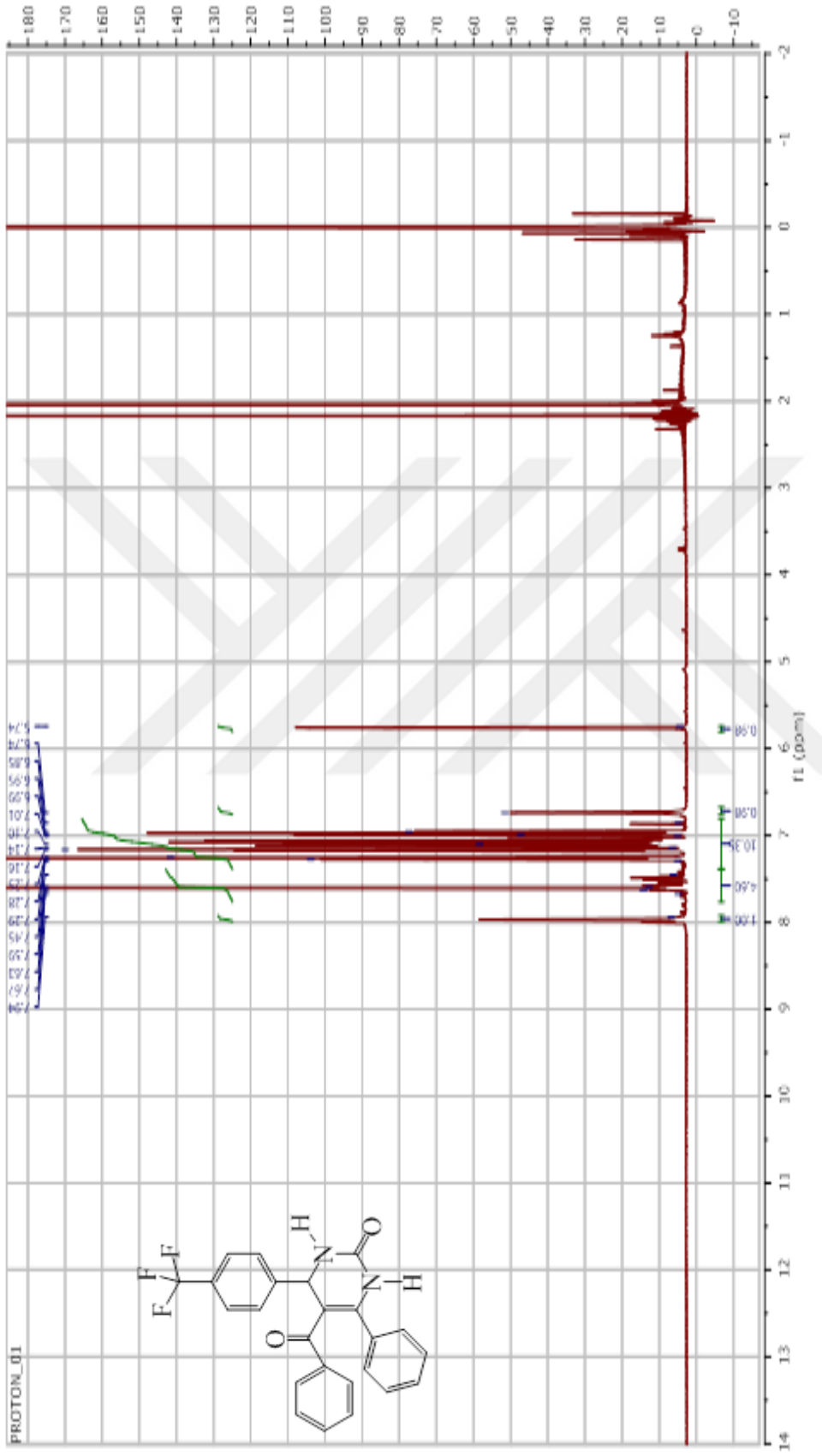
Sulu ortamda yapılan çalışma: Verim %58.

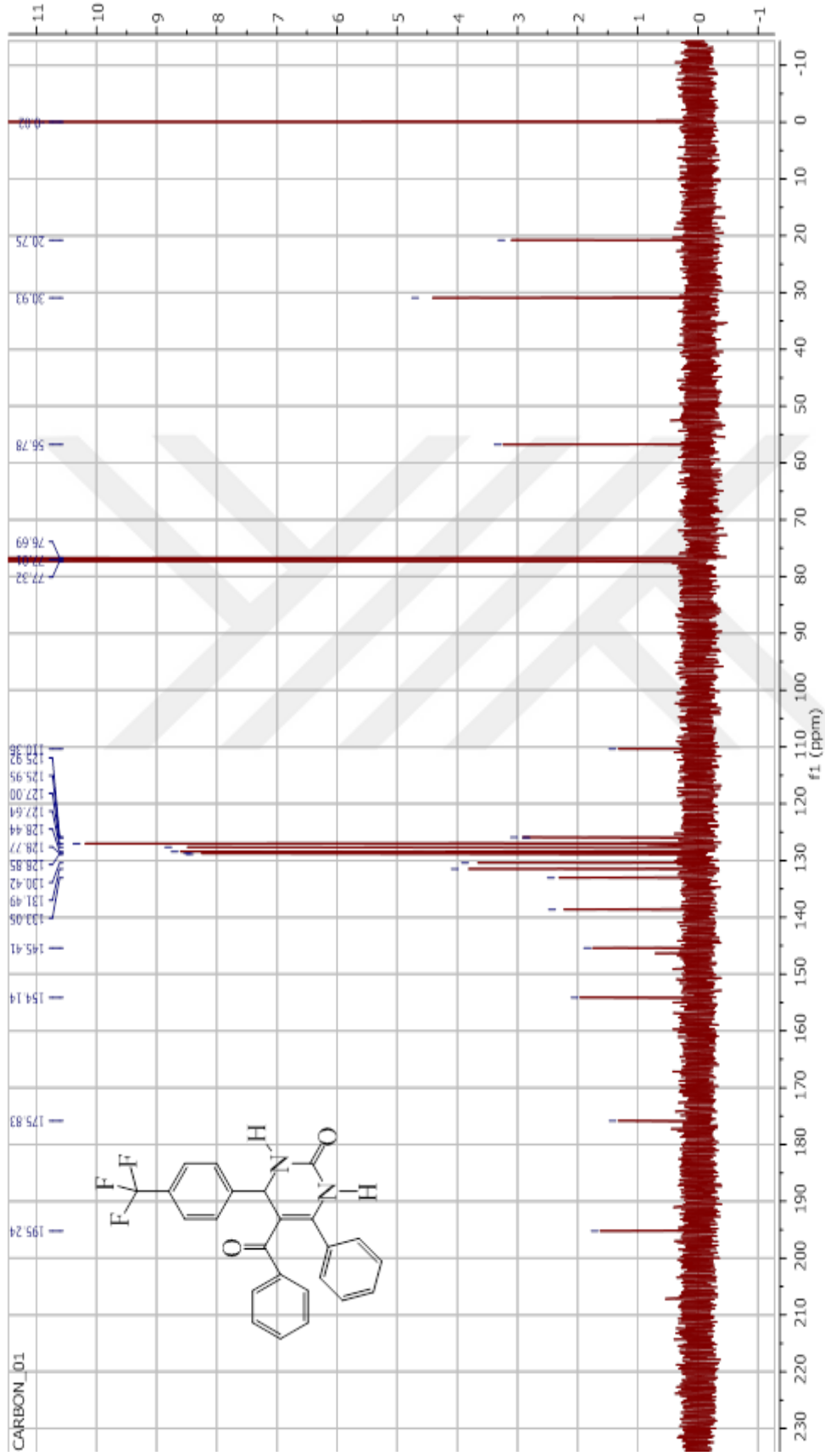


Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	68.24	4.06	6.63
Bulunan(%)	68.22	4.09	6.66



Şekil 3.22. A4 bileşiğinin IR spektrumu.

Şekil 3.23. A4 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



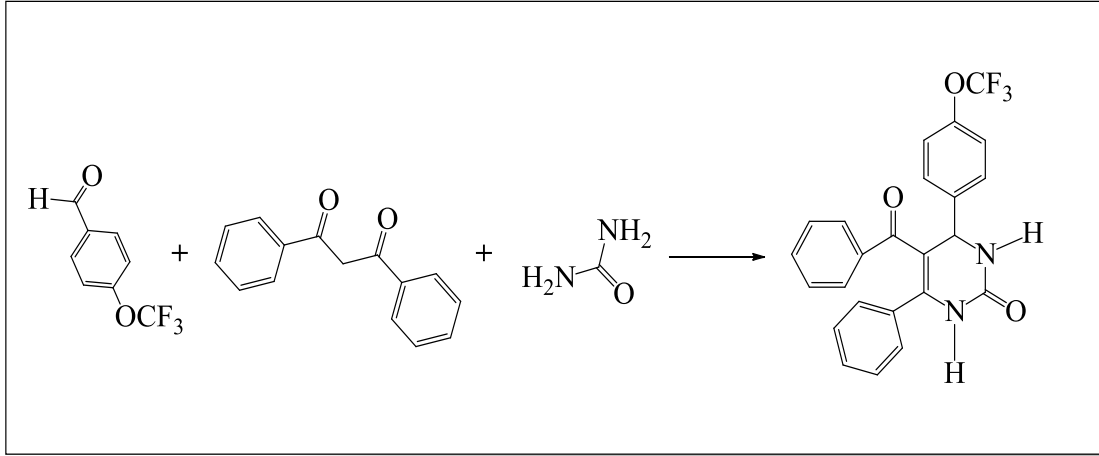
Şekil 3.24. A4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.5. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A5)

A5 bileşiğinin sentezlenmesinde iki farklı yöntem kullanılmış, verimler hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: 4-triflorometoksibenzaldehit (1 mmol), üre (1 mmol) dibenzoilmetan (1 mmol) asetik asitte çözülüp, karışıma katalitik miktarda derişik HCl eklendi ve 12 saat kaynatıldı. TLC ile kontrol edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün dietil eter ile belirli bir süre çevrildi. Katı faz süzülerek kurutuldu. Daha sonra A5 bileşiği metanolde kristallendirildi. Açık kahverengi renkteki kristalin erime noktası 216-218 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi %48 olarak hesaplandı.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Yapılan deneyde çözücü olarak %75 su + %25 asetik asit kullanıldı. : 4-triflorometoksibenzaldehit (1 mmol), üre (1 mmol) dibenzoilmetan (1 mmol) %25'lik asetik asitte çözülüp karışıma katalitik miktarda HCl ilave edildi ve mikrodalga reaktörde yarım saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti soğutuldu ve bir gece bekletildi. Çöken kısım süzülerek dietil eter ile belirli bir süre çevrildi. Katı faz süzülerek kurutuldu. Daha sonra metanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi %53 olarak hesaplandı.



Şekil 3.25. A5 bileşiğinin sentez tepkimesi.

A5 bileşığının IR spektrumunda 3217 ve 3120 cm^{-1} gözlenen sinyaller N-H titreşim gerilme titreşim sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1562 cm^{-1} 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir.

A5 bileşığının $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=7.9$ ppm'de gözlenen singlet sinyal 1 nolu N-H protonuna, $\delta=6.7$ ppm'de gözlenen sinyal ise halkaya bağlı 3 nolu N-H protonuna aittir. $\delta=6.9-7.3$ ppm'de gözlenen sinyal multipllet aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.6$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

A5 bileşığının ^{13}C NMR spektrumunda 195.0 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu temsil eder. Diğer C atomları 145.2, 1451.1, 138.7, 134.2, 133.2, 131.1, 131.1, 130.1, 129.0, 128.8, 128.0, 127.6 (OCF), 110.6 (C5), 77.9, 76.8, 76.1, 75.1, 56.5 (C4), 30.2 ppm şeklinde belirlenmiştir.

Kimyasal formülü: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

Molekül ağırlığı: 438.40 g/mol

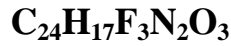
Renk: Açık kahverengi

Erime noktası: 216-218 $^{\circ}\text{C}$

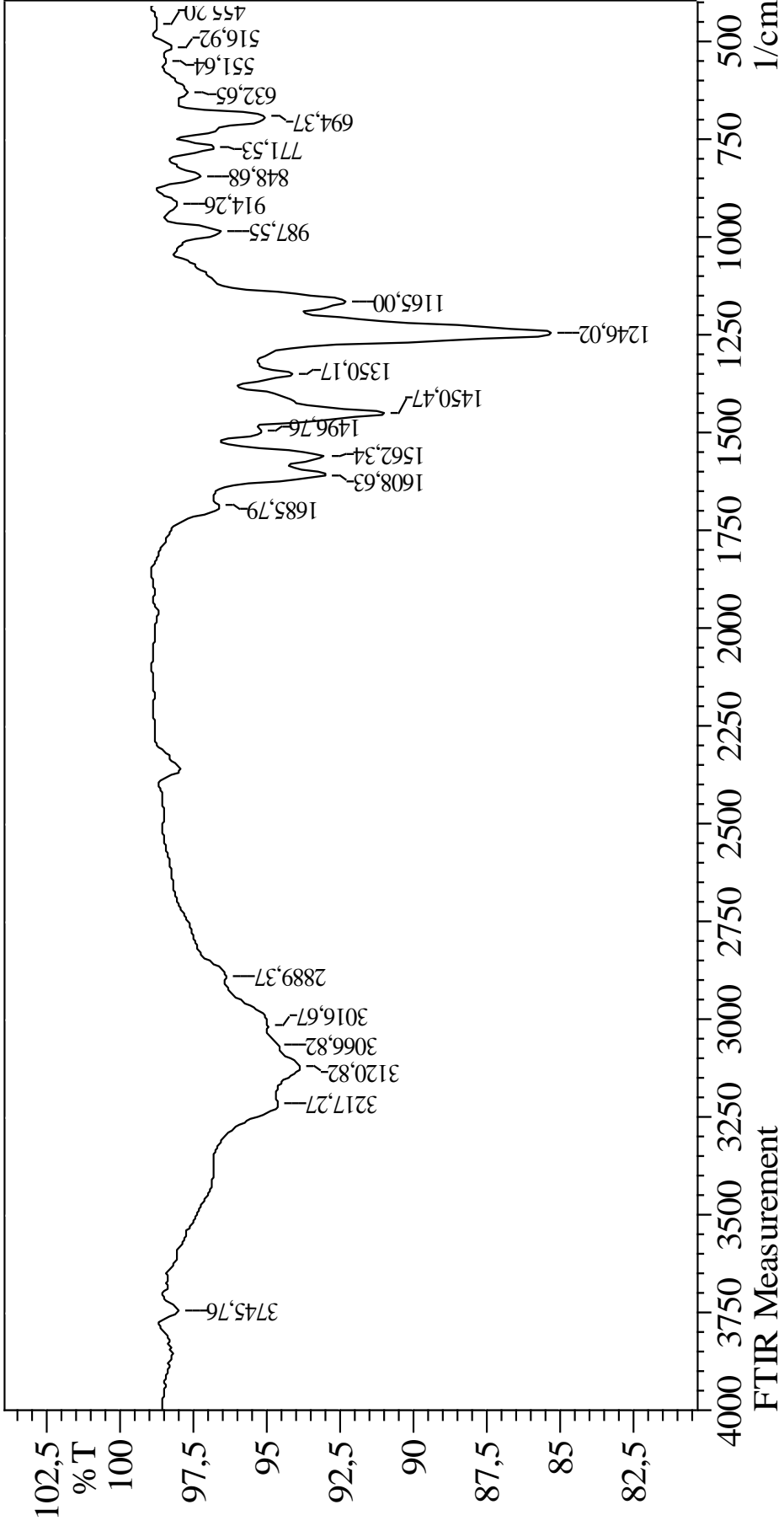
Tepkimenin verimi:

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim %48.

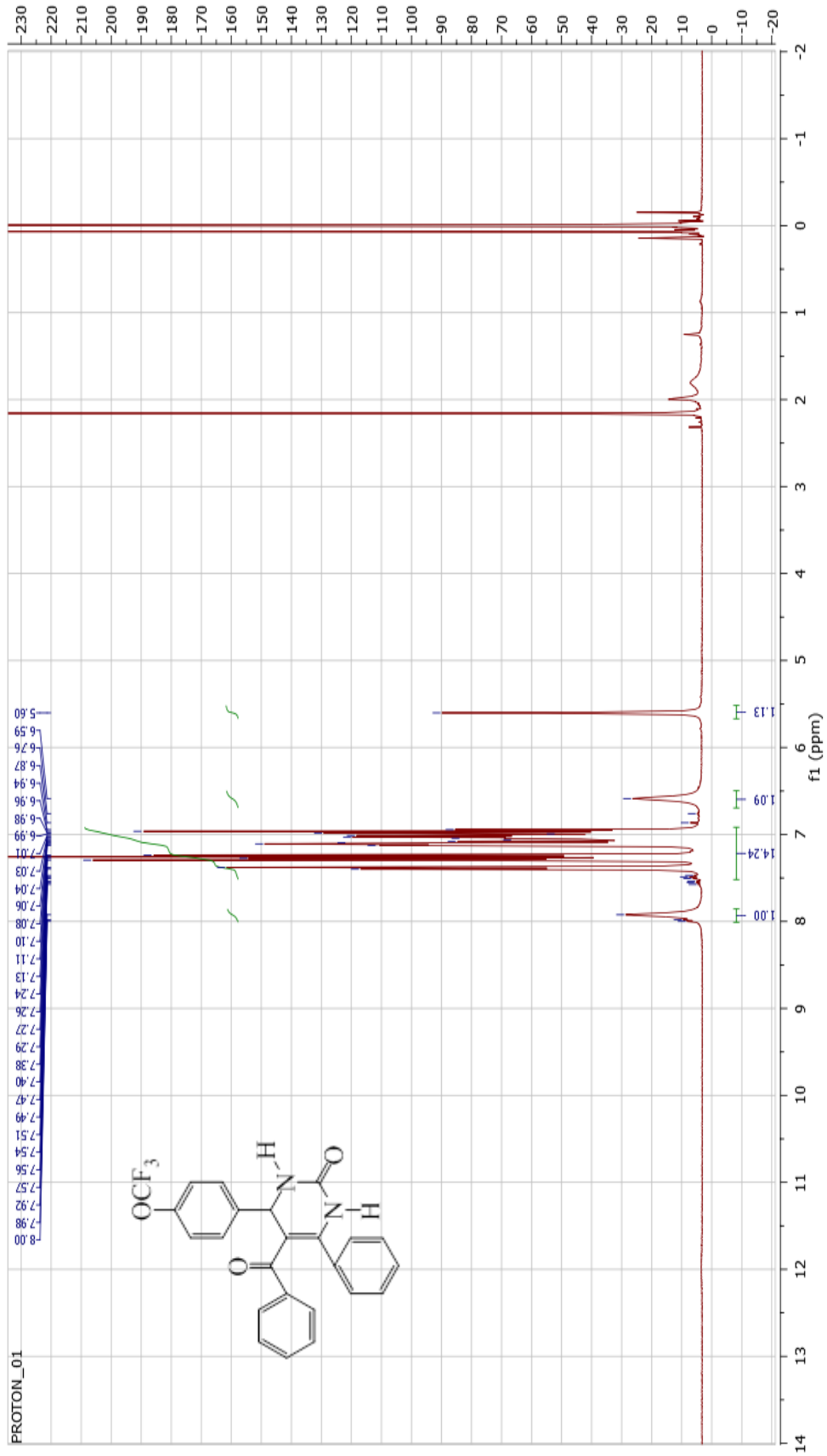
Sulu ortamda yapılan çalışma: Verim %53.

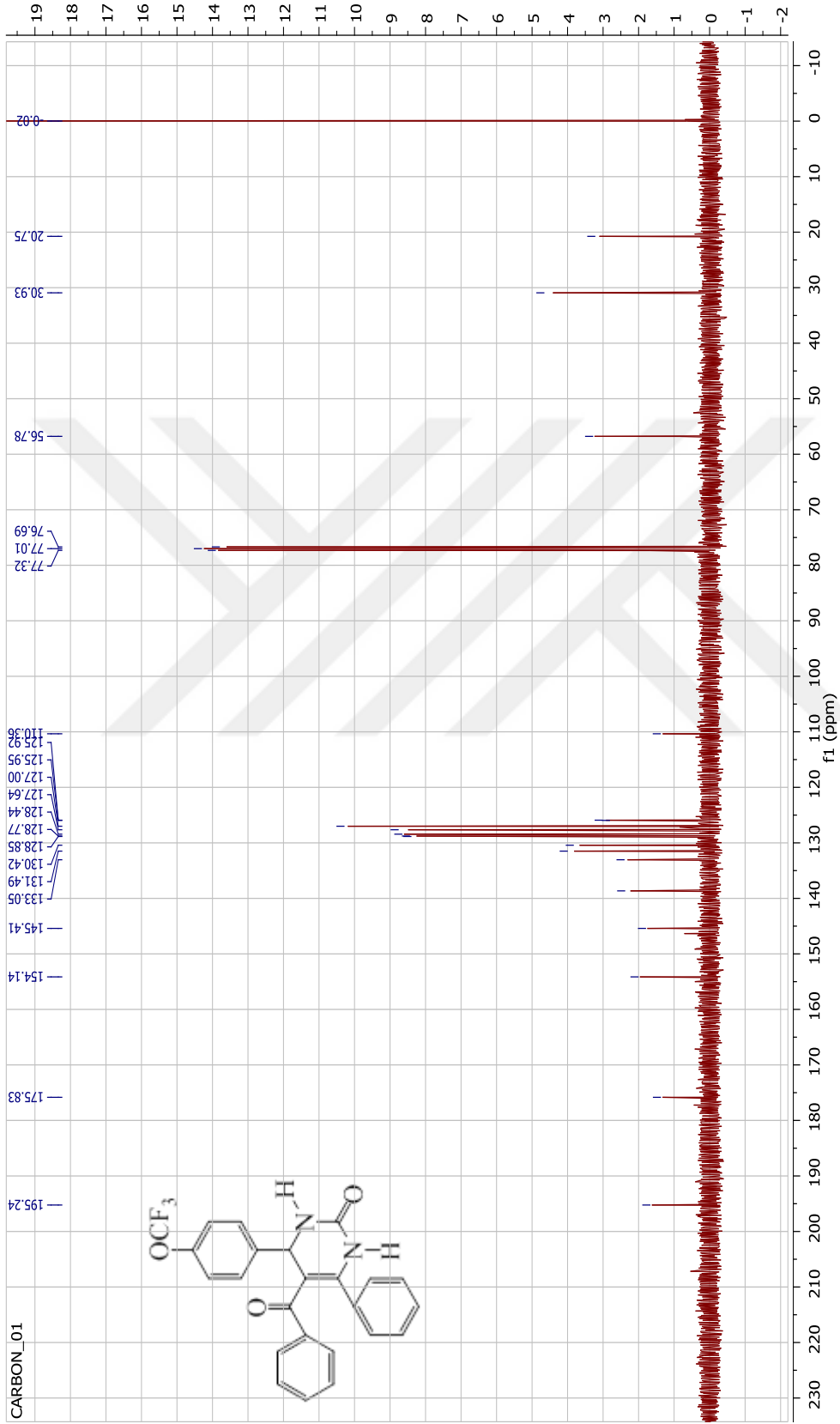


Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	65.75	3.91	6.39
Bulunan(%)	65.74	3.94	6.35



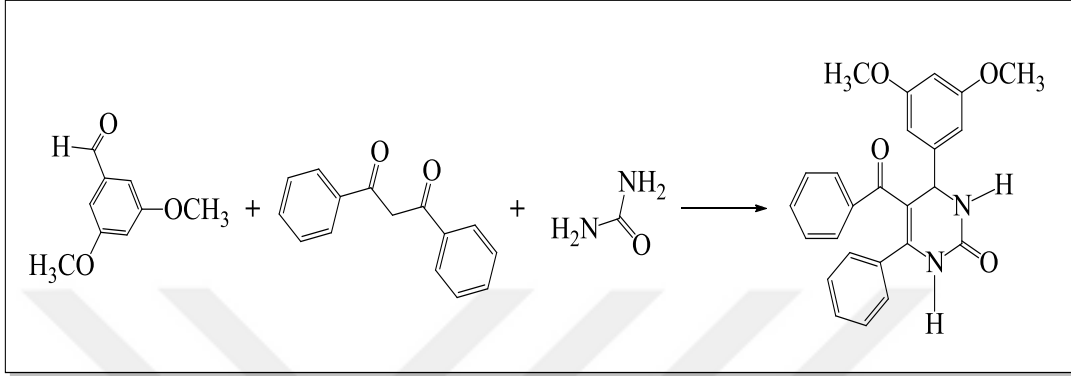
Şekil 3.26. A5 bileşiğinin IR spektrumu.

Şekil 3.27. A5 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

Şekil 3.28. A5 bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu.

3.3.6. 5-benzoil-4-(3,5-dimetoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (A6)

A6 bileşiğinin sentezlenmesinde iki farklı yöntem kullanılmış, verimler hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.29. A6 bileşiğinin sentez tepkimesi.

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: 3,5-dimetoksibenzaldehit (1 mmol), üre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) 15 ml asetik asitte çözülüp, karışıma birkaç damla derişik HCl eklendi ve 12 saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti 1 gece bekletildi. Herhangi bir çökme olmadığı için çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı madde dietil eter ile belirli bir süre çevrildi. Katı faz süzülerek kurutuldu. Elde edilen ürün etanolde kristallendirildi. Koyu beyaz renkteki kristalin erime noktası 220-222 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi % 65 olarak hesaplandı.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Yapılan deneyde çözücü olarak %75 su + %25 asetik asit kullanıldı. ; 3,5-dimetoksibenzaldehit (1 mmol), üre (1 mmol) ve dibenzoilmetan (1 mmol) %25'lik asetik asitte çözülüp karışıma katalitik miktarda HCl ilave edildi ve mikrodalga reaktörde yarım saat kaynatıldı. Elde edilen çözelti soğutuldu ve bir gece bekletildi. Herhangi bir çökme olmadığı için çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kurutulan maddenin yağimsı yapısının giderilebilmesi için madde dietil eter ile belirli bir süre çevrildi. Katı faz süzülerek kurutuldu. Elde edilen ürün etanolde kristallendirildi. Reaksiyonun verimi % 54 olarak hesaplandı.

A6 bileşiğinin IR spektrumunda 3232 ve 3109 cm⁻¹ gözlenen sinyaller N-H sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1627 cm⁻¹'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir.

A6 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=8.1$ ve 6.3 ppm'de gözlenen singlet sinyal N-H protonlarına aittir. $\delta=6.6-7.3$ ppm'de gözlenen sinyal multiplet aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.6$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir. $\delta=3.3$ ppm'de gözlenen sinyal ise OCH_3 protonlarından kaynaklanmaktadır.

A6 bileşiminin $^{13}\text{C NMR(ppm)}$ spektrumunda 195 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 176 ppm'de C=O pikinin karbonunu temsil eder. Diğer C atomları 161.1 , 151.4 , 144.6 , 138.7 , 133.2 , 131.3 , 130.1 , 128.9 , 128.7 , 128.6 , 127.5 , 110.8 , 104.7 , 99.9 , 77.3 , 76.7 , 57.4 (C4) ppm şeklinde belirlenmiştir.

Kimyasal formülü: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

Molekül ağırlığı: 414.45 g/mol

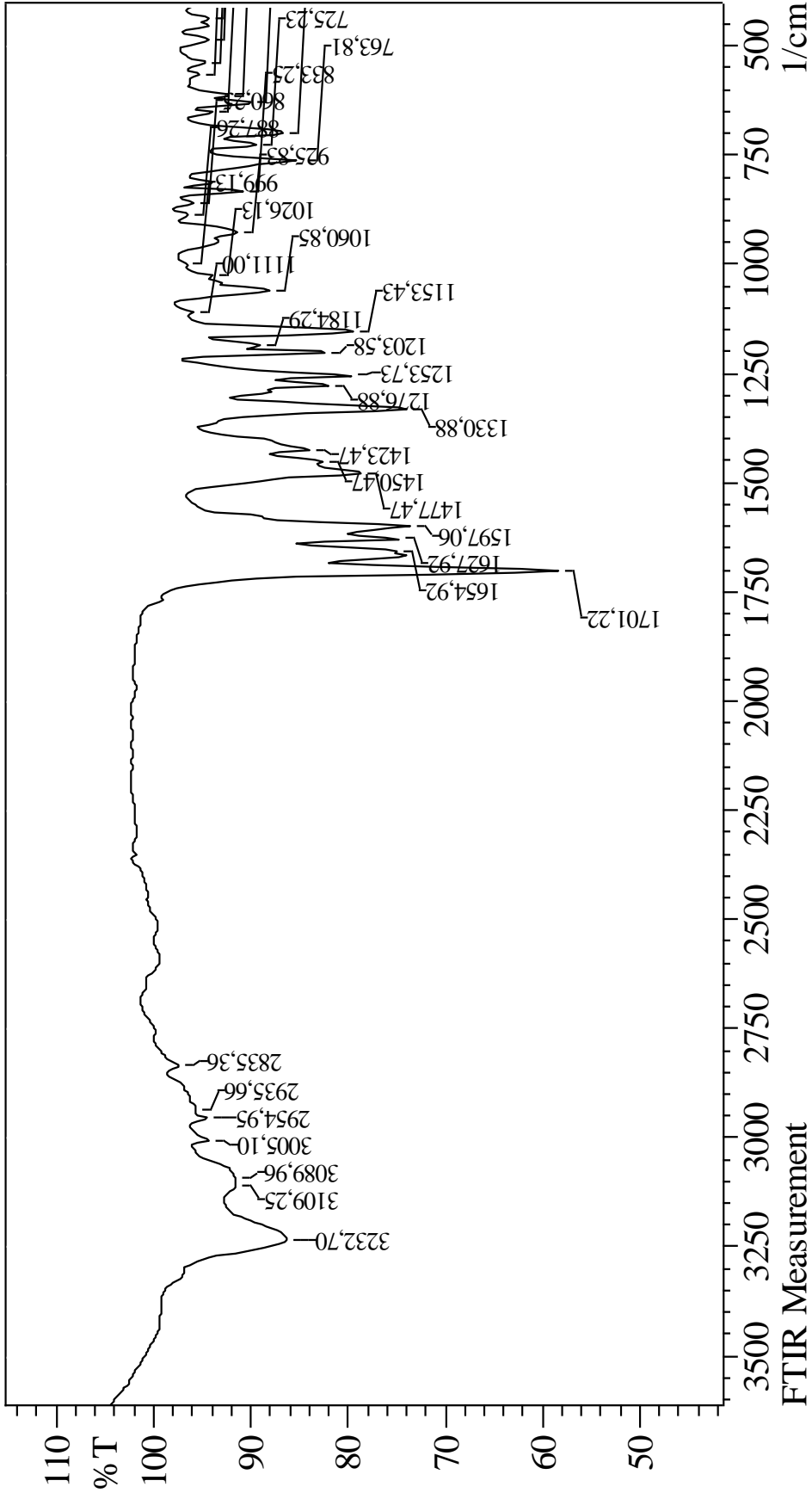
Renk: Koyu beyaz

Erime noktası: $220-222$ °C

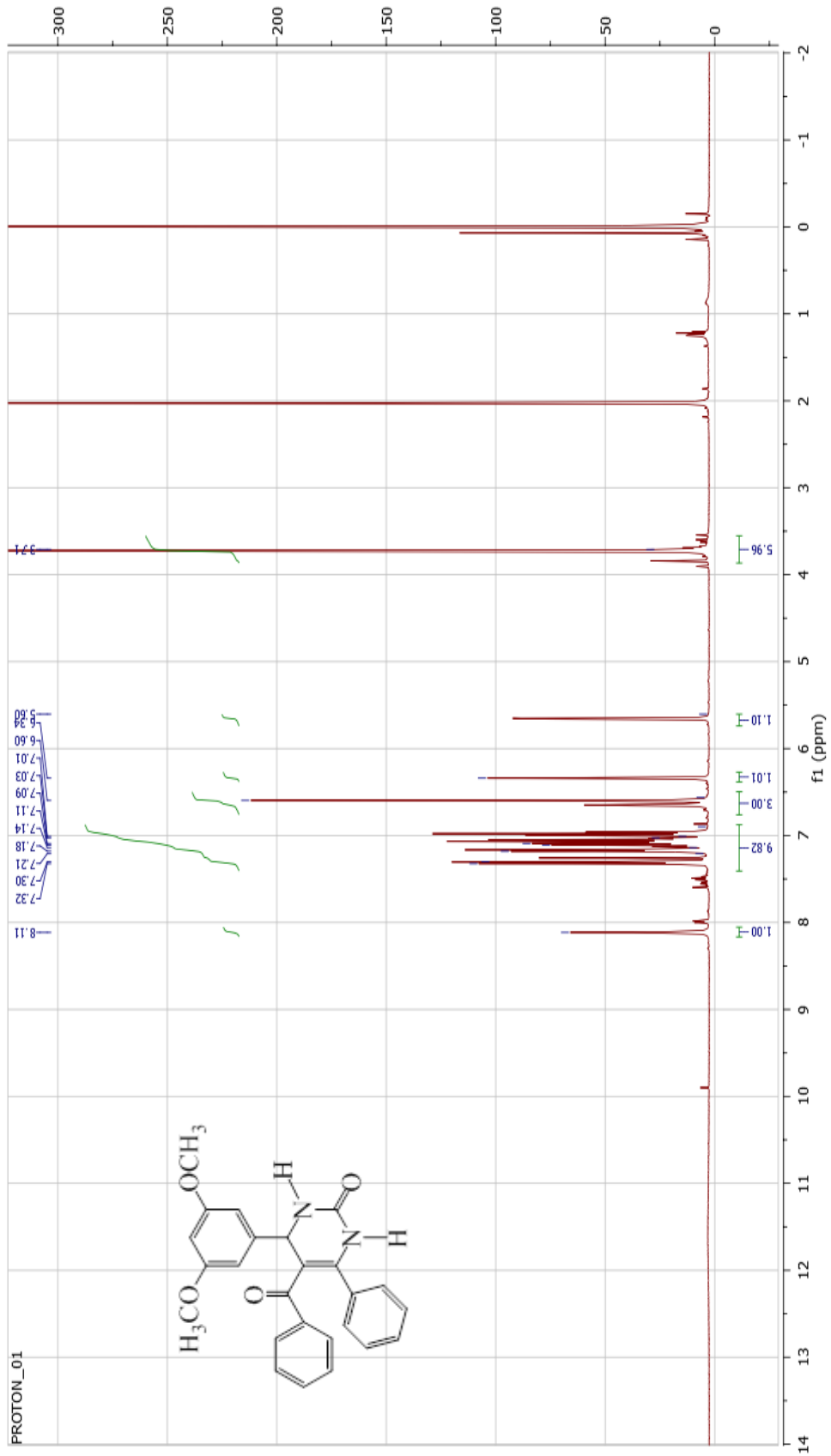
Tepkimenin verimi:

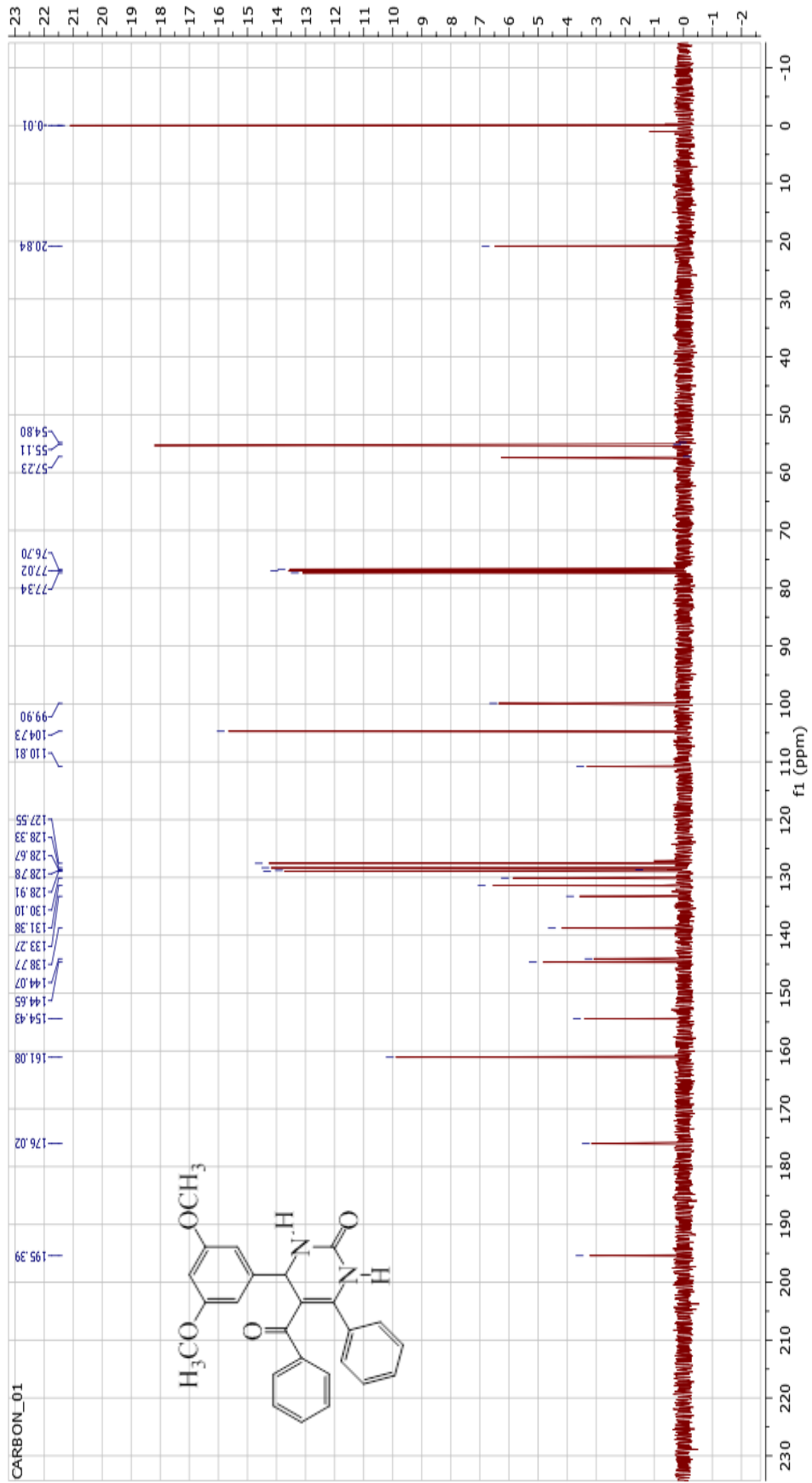
Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim % 65.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Verim %54.



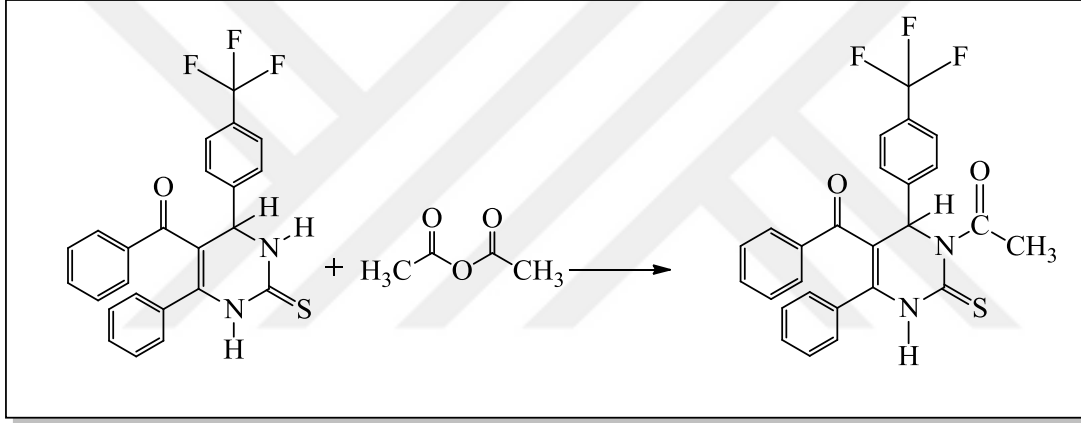
Şekil 3.30. A6 bileşiğinin IR spektrumu.

Şekil 3.31. A6 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

Şekil 3.32. A6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.7. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A7)

Elde edilen A2 bileşiğini asetillemek amacıyla A2 bileşiği (1 mmol) ve asetik anhidrit (5 ml) balona alınıp 1 saat kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek ürünün oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içerisine döküldü ve ürünün çökmesi beklendi. Ürün süzülüp alınarak kurutuldu. Üründeki yağimsı tabakanın giderilebilmesi amacıyla ürün dietil eter ile çevrildi. A7 bileşiği metanolde kristallendirildi. Açık sarı renkteki kristalin erime noktası 195-197 °C, tepkimenin verimi ise %79 olarak tespit edildi.



Şekil 3.33. A7 bileşiğinin sentez tepkimesi.

A7 bileşiğinin ¹H NMR (ppm) spektrumunda 6.9-7.5 ppm arasında görülen pikler aromatik bölge; 2.7 ppm'de çıkan pik asetil grubundaki CH₃'ü temsil eder. 11.9 ppm'de çıkan pik ise N-H pikini temsil eder. Bu spektrumdan asetil grubu bağlanan azotun hidrojeninin kaybolduğunu gözlemliyoruz.

A7 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda 195 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 178 ppm'de C=S pikini ve 174 ppm'de asetil grubundaki benzoil grubunun karbonunu temsil eder. 27 ppm'deki pik ise asetil grubuna ait karbonil grubundaki karbonu temsil eder. Diğer C atomlarına ait sinyaller 163.4, 160.9, 146.5, 138.5, 135.3, 131.9, 131.0, 130.8, 129.4, 129.0, 128.9, 128.3, 128.0, 115.9, 115.0 (C5), 54.5 ppm (C4) şeklinde belirlenmiştir.

Tek kristal X-ray difraksiyon analizine göre A7 bileşiminin atom etiketleme yöntemi ile kristal yapısı belirlenmiştir.

Tek kristal X-ray difraksiyon analizine göre A7 molekölü monoklinik kristal sisteminde ve P21 / c uzay grubunda kristalleşir. Pirimidinin yapısındaki N-C bağ uzunlukları, 1.366 (3) -1.484 (3) Å aralığındadır. Bu değerler A2 molekölündeki değerlerden daha büyüktür. Bu kristal yapısı C16 atomunda R konfigürasyonuna sahiptir. Asetil grubunun bağlanması sonucu yapı tamamen değişmiştir. A7 bileşiği polimerik-H-bağlanma geometrisine sahiptir.

Kimyasal formölü: $C_{26}H_{19}F_3N_2O_2S$

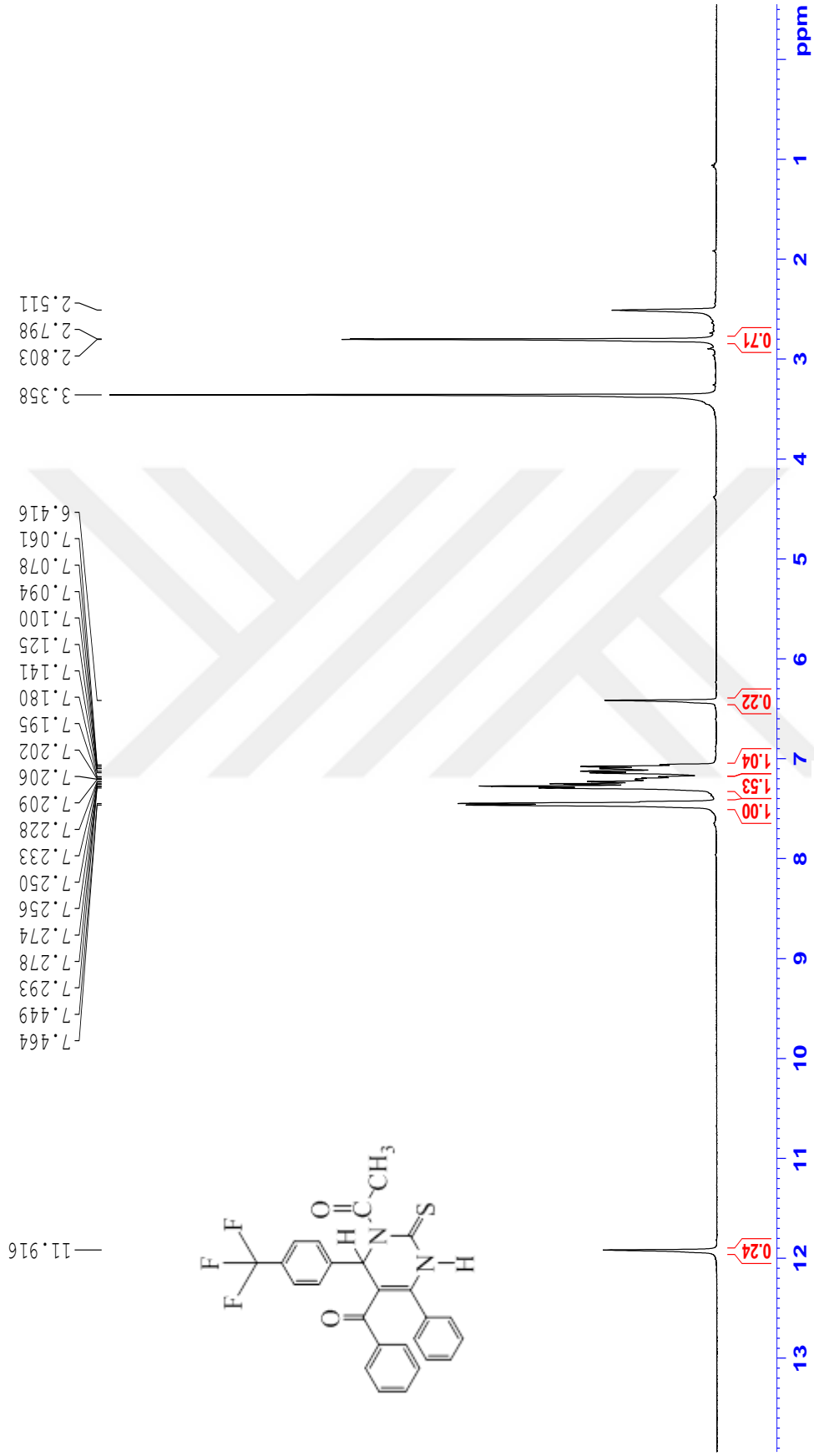
Molekül ağırlığı: 480.50

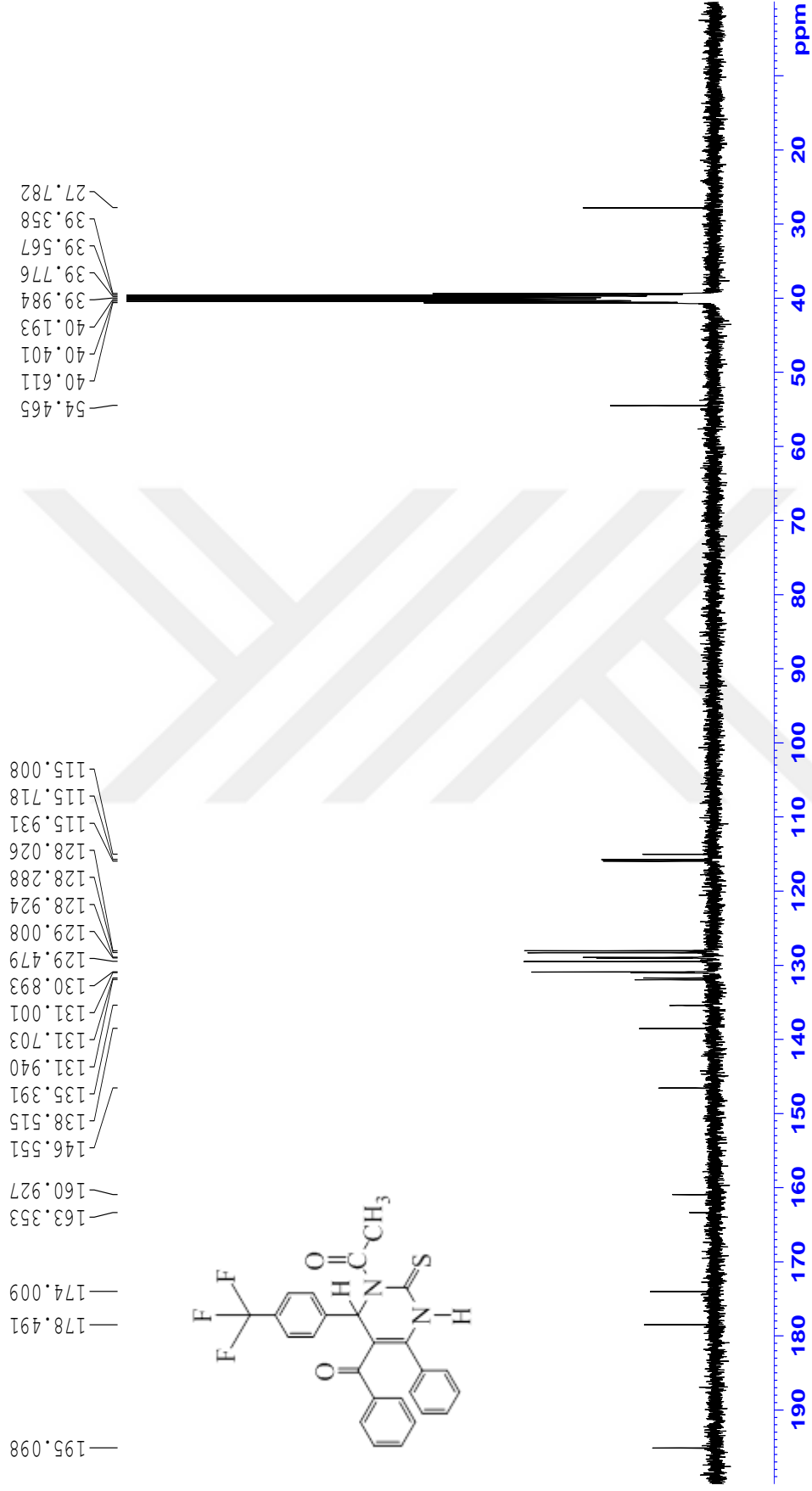
Renk: Açık sarı

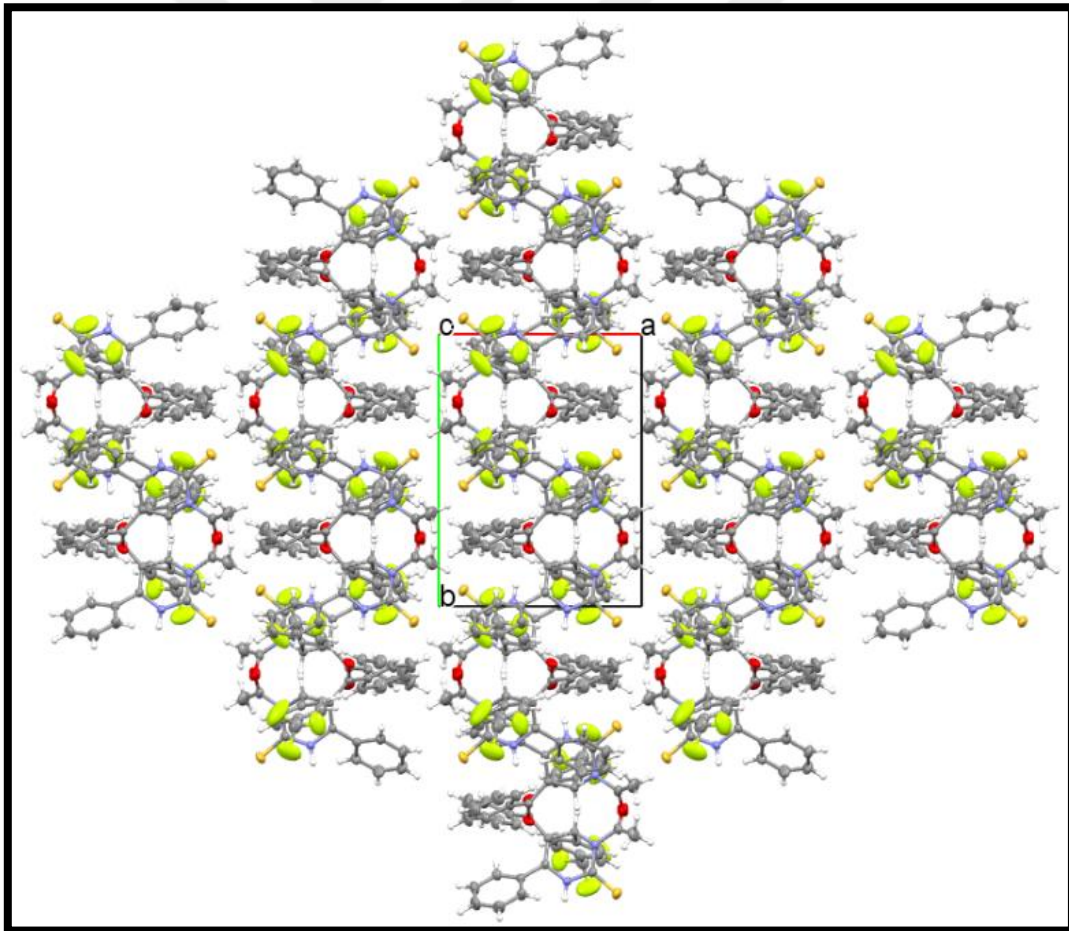
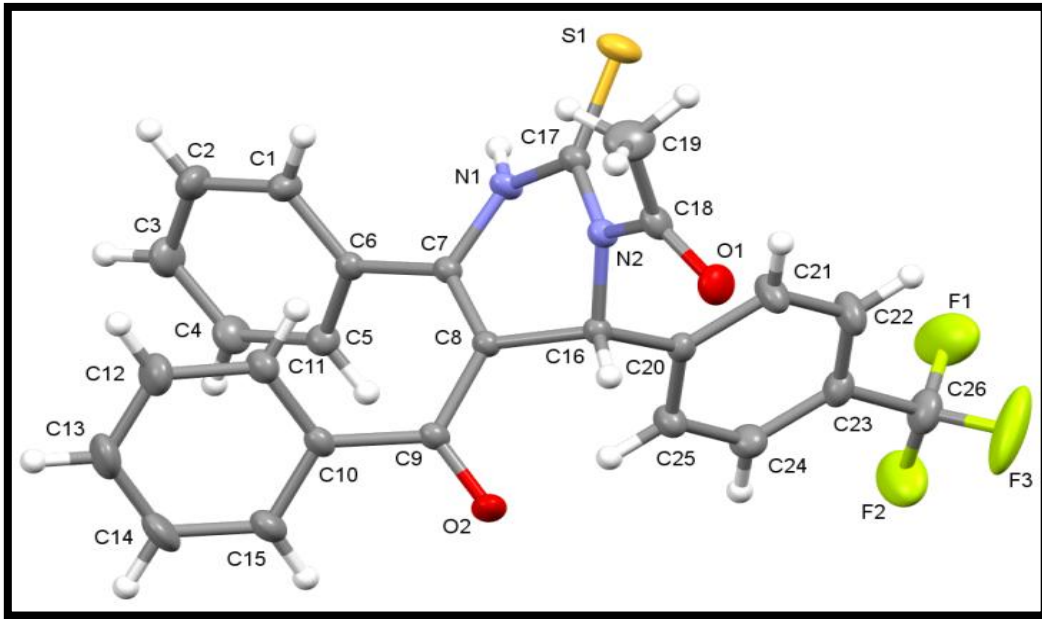
Erime noktası: 295-197 °C

Tepkimenin verimi: %79.

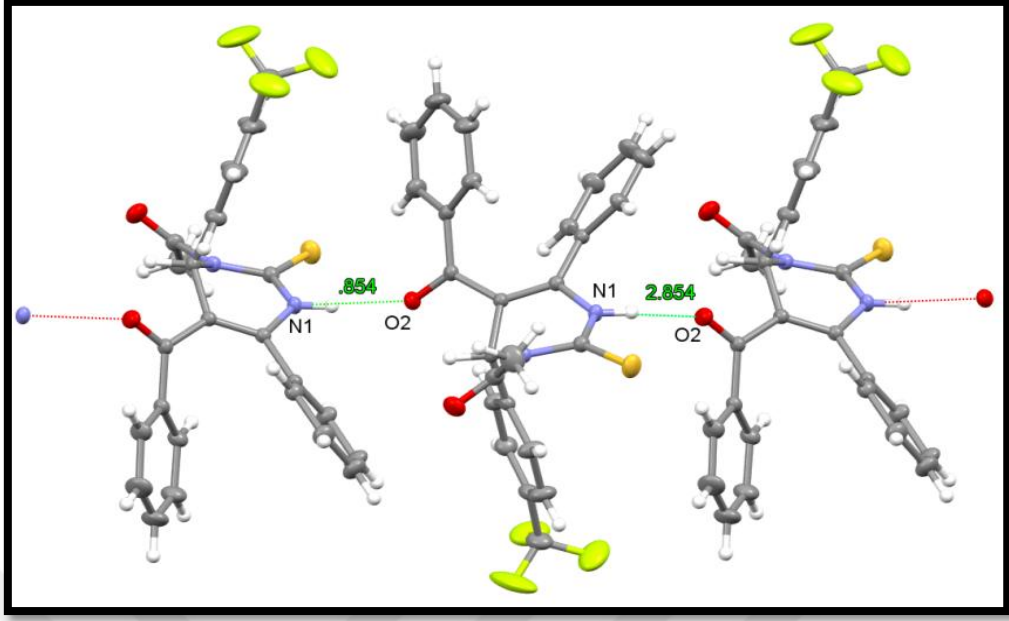
	$C_{26}H_{19}F_3N_2O_2S$		
Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	64.99	3.99	5.83
Bulunan(%)	65.00	3.98	5.81

Şekil 3.34. A7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

Şekil 3.35. A7 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu.



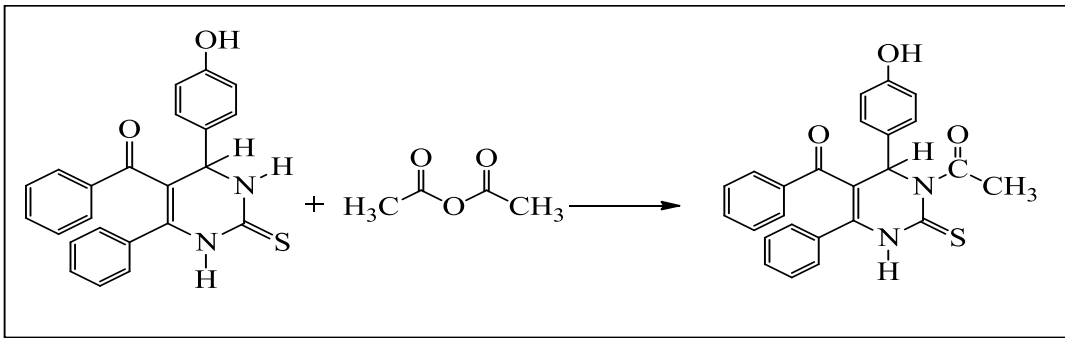
Şekil 3.36. A7 bileşiğinin X-ray analizi-I.



Şekil 3.37. A7 bileşiğinin x-ray analizi-II.

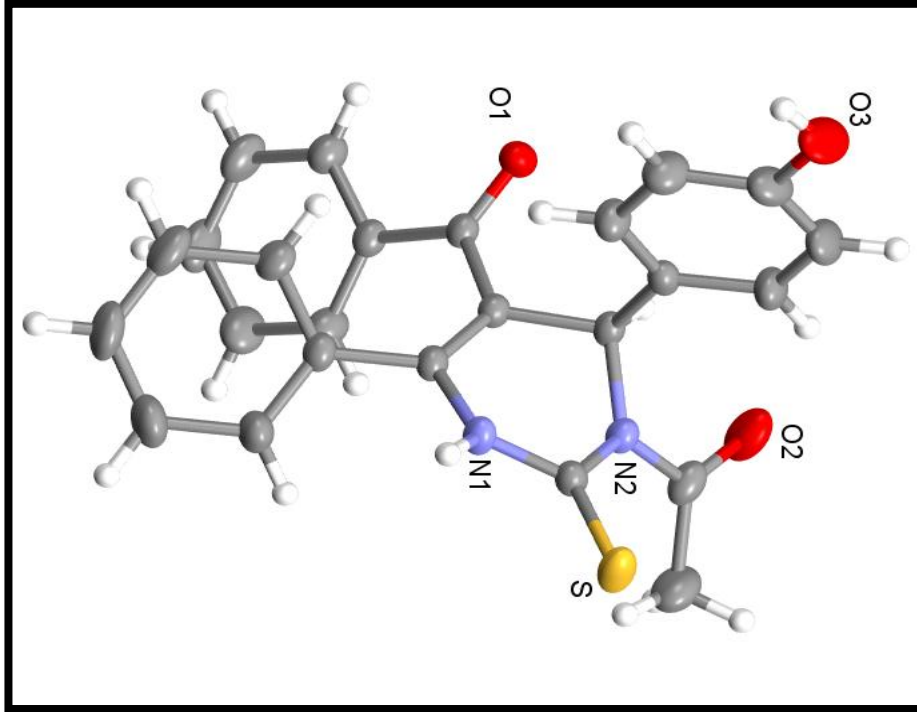
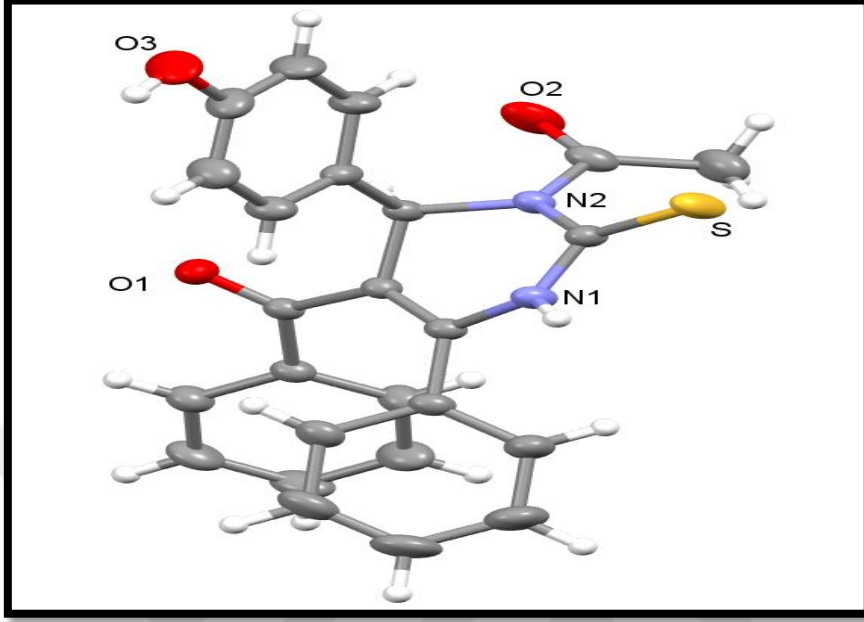
3.3.8. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A8)

Benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin'den (1 mmol) alınarak asetik anhidrit (5 ml) içerisinde 1 saat kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek ürünün oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içerisinde döküldü ve ürünün çökmesi beklendi. Ürün süzülüp alınarak kurutuldu. A8 bileşiği metanolde kristallendirildi. Sarı renkteki kristalin erime noktası 200-202 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi % 60 olarak hesaplandı.



Şekil 3.38. A8 bileşiğinin sentez tepkimesi.

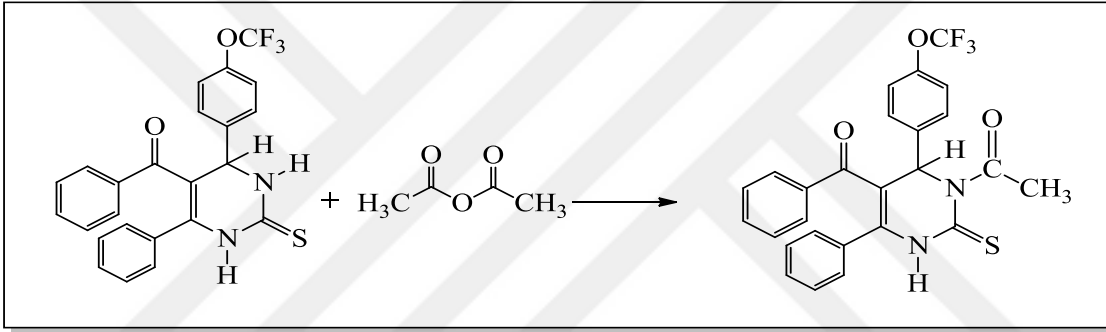
Tek kristal X-ray difraksiyon analizine göre A8 bileşiminin atom etiketleme yöntemi ile kristal yapısı belirlenmiştir.



Şekil 3.39. A8 bileşiminin X-ray analizi.

3.3.9. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A9)

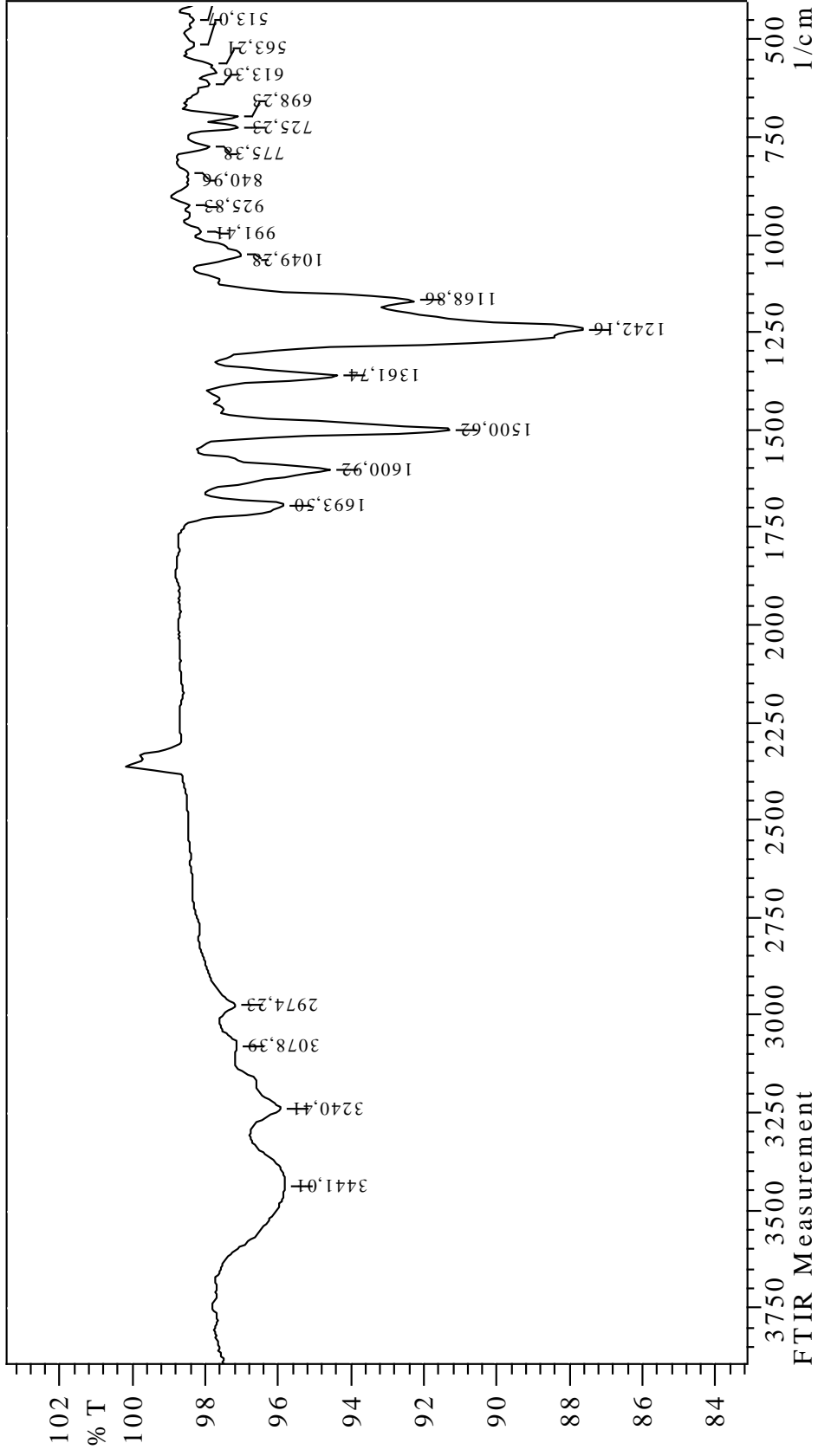
Elde edilen 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A3) bileşiğini asetillemek amacıyla A3 bileşiği (1 mmol) ve asetik anhidrit (5 ml) balona alınıp 1 saat kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek ürünün oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içerisine döküldü ve ürünün çökmesi beklendi. Ürün süzülüp alınarak kurutuldu. A9 bileşiği 2-propanolden kristallendirildi. Gri renkteki kristalin erime noktası 190-191 °C olarak tespit edildi. Tepkimenin verimi % 70 olarak hesaplandı.



Şekil 3.40. A9 bileşiğinin sentez tepkimesi.

A9 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda 6.9-7.5 ppm arasında görülen pikler aromatik bölge; 2.7 ppm'de çıkan pik asetil grubundaki CH₃'ü temsil eder. 8.5 ppm'de çıkan pik ise N-H pikini temsil eder. Bu spektrumdan asetil grubu bağlanan azotun hidrojeninin kaybolduğunu gözlemliyoruz.

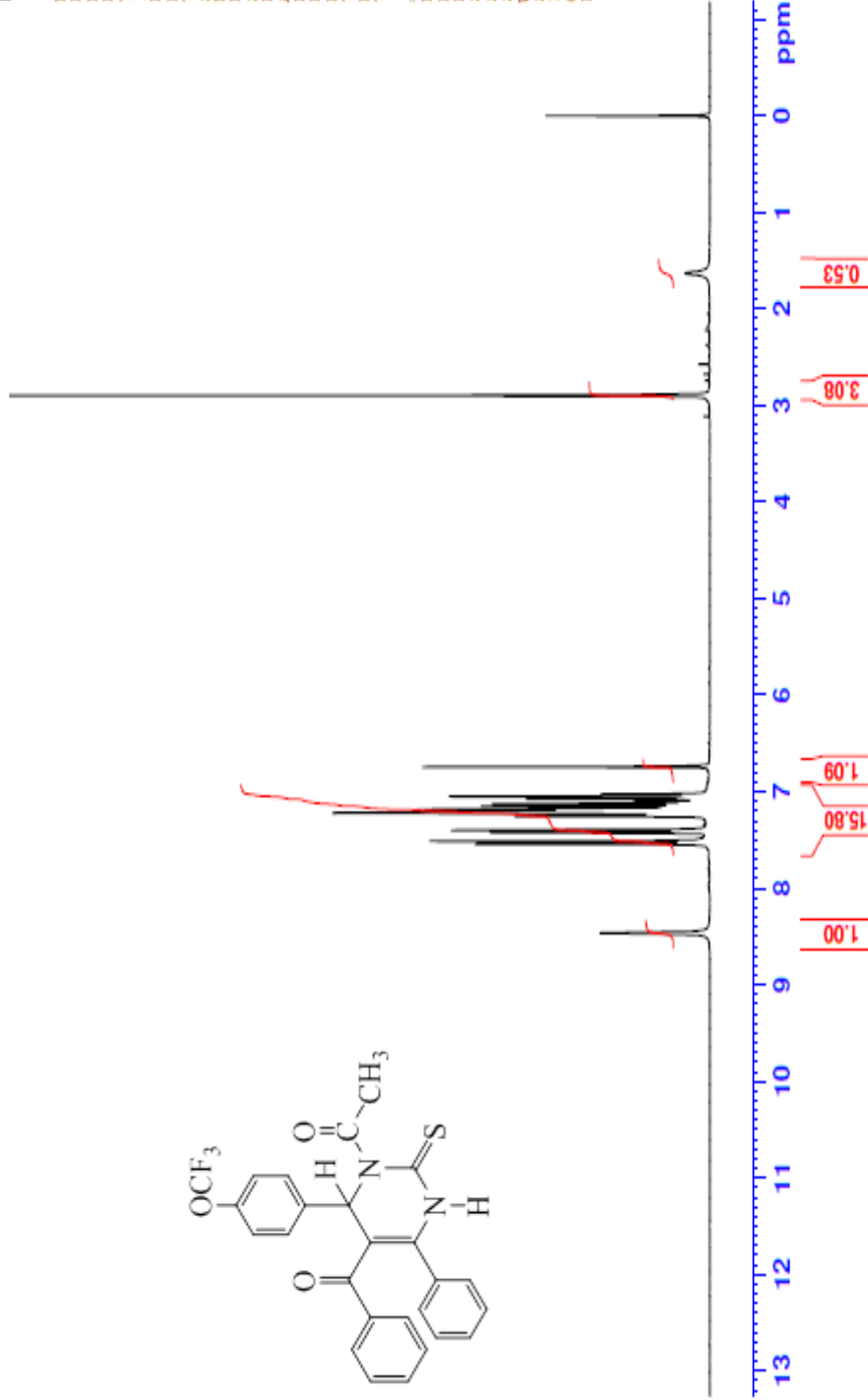
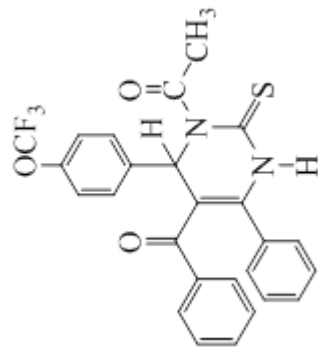
A9 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda 196 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 178 ppm'de C=S pikini ve 174 ppm'de asetil grubundaki benzoil grubunun karbonunu temsil eder. 27 ppm'deki pik ise asetil grubuna ait karbonil grubundaki karbonu temsil eder. Diğer C atomları 148.9, 148.8, 144.1, 137.6, 137.2, 132.0, 131.4, 131.1, 129.2, 129.1, 128.7, 128.1, 127.8, 122.1 (OCF), 121.0, 114.9 (C5), 55.3 (C4), 27.8 ppm (CH₃) şeklinde belirlenmiştir.



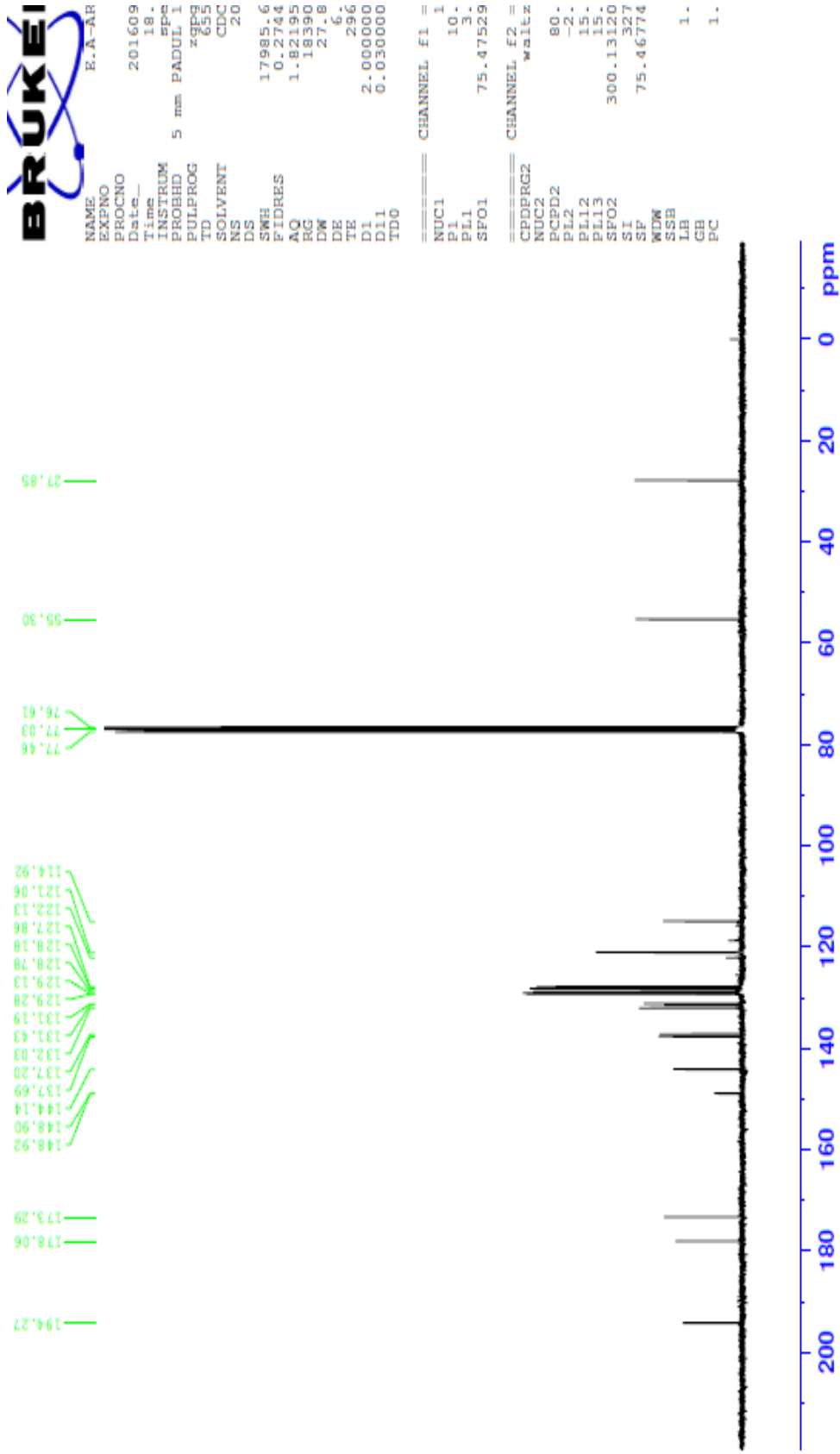
Şekil 3.41. A9 bileşiğinin IR spektrumu.

BRUKER
E.A.A

NAME
EXPNO
PROCNO
Date_ 20160
Time_ 16
INSTRUM 5P
PROBHD 5 mm PADUL
PULPROG z
TD 65
SOLVENT CD
NS
DS
SMH 6172
FIDRES 0.094
AQ 5.3084
RG 817
DW 81.6
DE 29
TE 29
D1 1.00000
TD0
===== CHANNEL f1
NUC1
P1 13
P2
F1 13
SFO1 300.1318
SI 32
SF 300.1300
WDW
SSB
LB 0
GB
PC 1

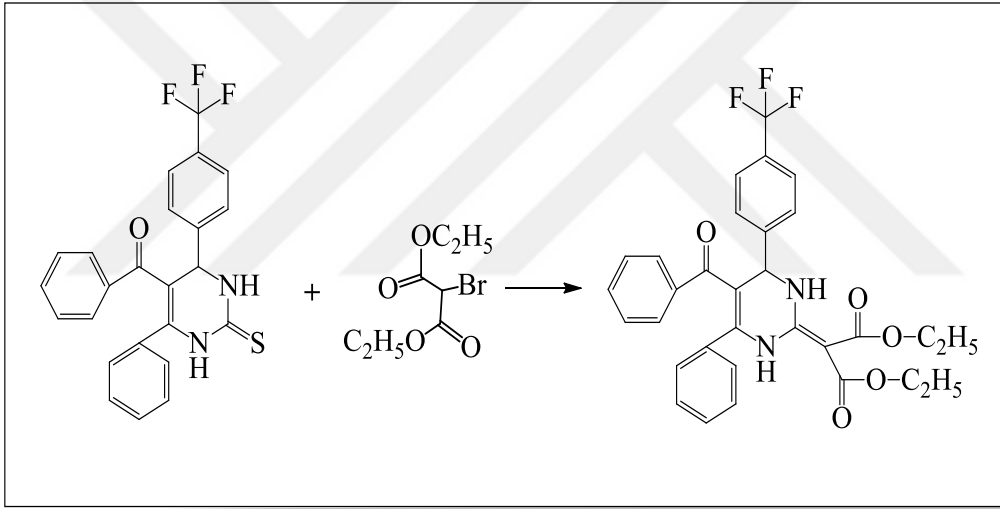


Şekil 3.42. A9 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

Şekil 3.43. A9 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.10. 5-Benzoil-4-(4-Triflorometilfenil)-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(dietil-2-en-malonat) pirimidin (A10)

50 ml'lik bir balon içerisine A2 (1 mmol) bileşiği alındı. 10 ml dioksanda çözülerek 2-bromo dietil malonat (1 mmol) ve piridin (1 ml) ilave edildi. Kaynama sıcaklığında 3 saat kaynatıldı. Daha sonra alınıp çözücü uzaklaştırıldı. Meydana gelen yağimsı madde 1:1 oranında HCl:H₂O (10 ml) muamele edildi ve ortamda tuz haline dönüşmeyen piridin tuz haline getirilip uzaklaştırıldı. Yağimsı madde dietil eter ile çevrildikten sonra süzülüp alındı. Etanolde kristallendirilerek A10 bileşiği elde edildi. Açık kahverengi kristalin erime noktası 169-170 °C olarak ölçüldü. Tepkimenin verimi % 65 olarak belirlendi.



Şekil 3.44. A10 bileşiğinin sentez tepkimesi.

A10 bileşiğinin IR spektrumunda 3059 cm⁻¹ de gözlenen sinyal N-H 2980,2931 ve 2908 cm⁻¹ de gözlenen sinyal alifatik CH gerilme titreşim sinyali olarak yorumlanabilir. 1631 ve 1481 cm⁻¹'deki sinyaller karbonil gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

A10 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda δ=12.1 ppm'de gözlenen singlet sinyal halkaya bağlı N₁-H protonuna, δ=10.8 ppm'deki singlet sinyal ise halkaya bağlı N₃-H protonuna aittir. δ=7.5-6.9 ppm'de gözlenen multipllet sinyal aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. δ=5.8 ppmde C₄-H'tan kaynaklanan singlet sinyal

görülmektedir. $\delta=4.2$ ppm de gözlenen kuartet sinyal OCH_2 , $\delta=1.2$ ppm de gözlenen triplet sinyal ise ester ucundaki CH_3 'lerden kaynaklanmaktadır.

A10 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=196$ ppm'deki sinyal benzoil karbonuna, $\delta=171$ ve 170 ppm'deki sinyaller karbonil gruplarındaki karbonlara, $\delta=157$ ppm'deki sinyal $\text{C}=\text{C}$ grubuna ait rezonans sinyalleridir. Diğer C atomları 194.2 ($\text{C}=\text{O}$, benzoil), 169.9 ve 170.2 ($\text{C}=\text{O}$), 158.0 ($\text{C}=\text{C}$), 146.3 , 145.1 , 138.2 , 133.4 , 131.4 , 130.5 , 129.1 , 128.9 , 128.8 , 127.8 , 126.5 , 125.9 , 125.8 , 125.0 , 60.2 , 60.3 , 53.3 , (OCH_2) ve 14.2 ppm (CH_3) şeklinde belirlenmiştir.

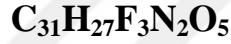
Kimyasal formülü: $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$

Molekül ağırlığı: 564.19

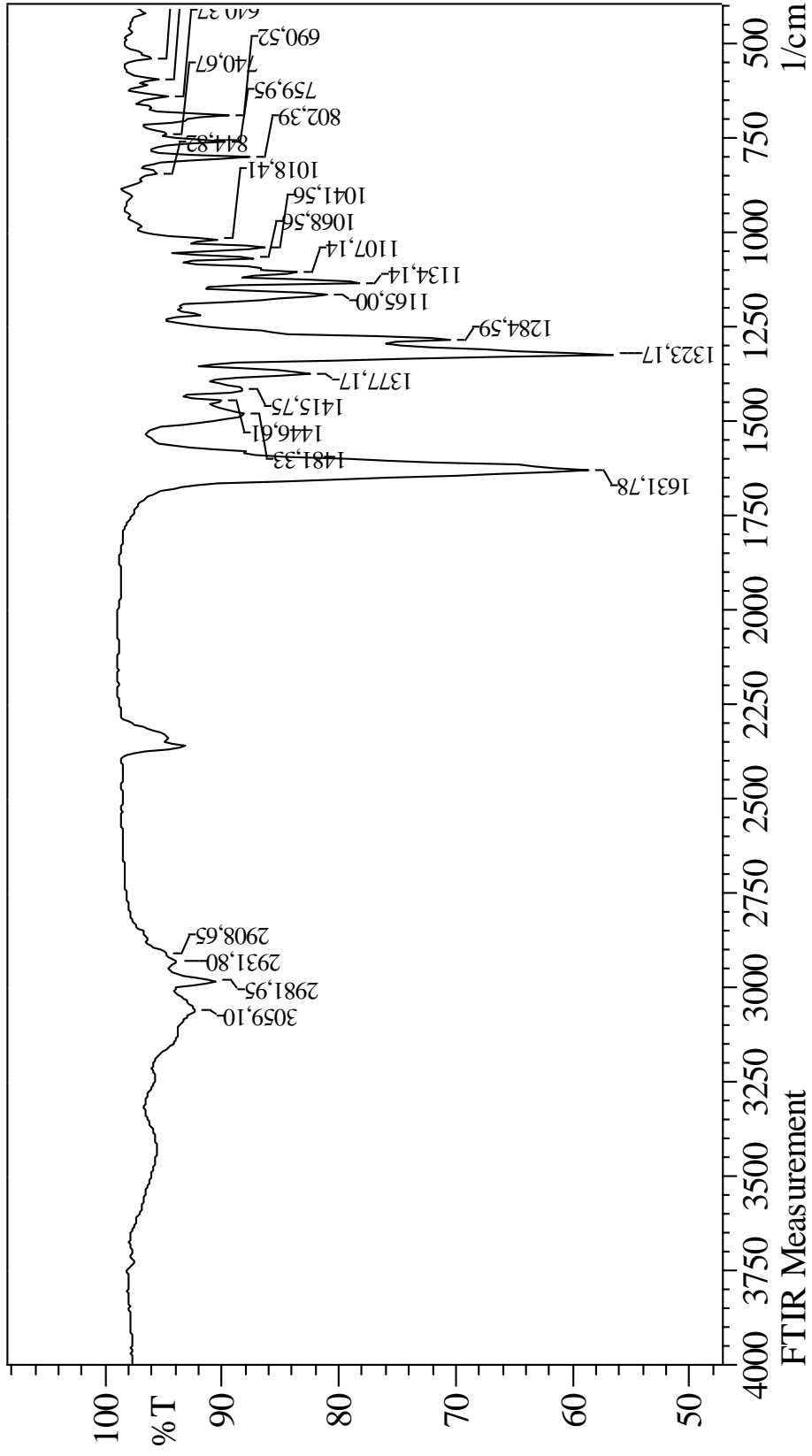
Renk: Açık kahverengi

Erime noktası: $169-170$ °C

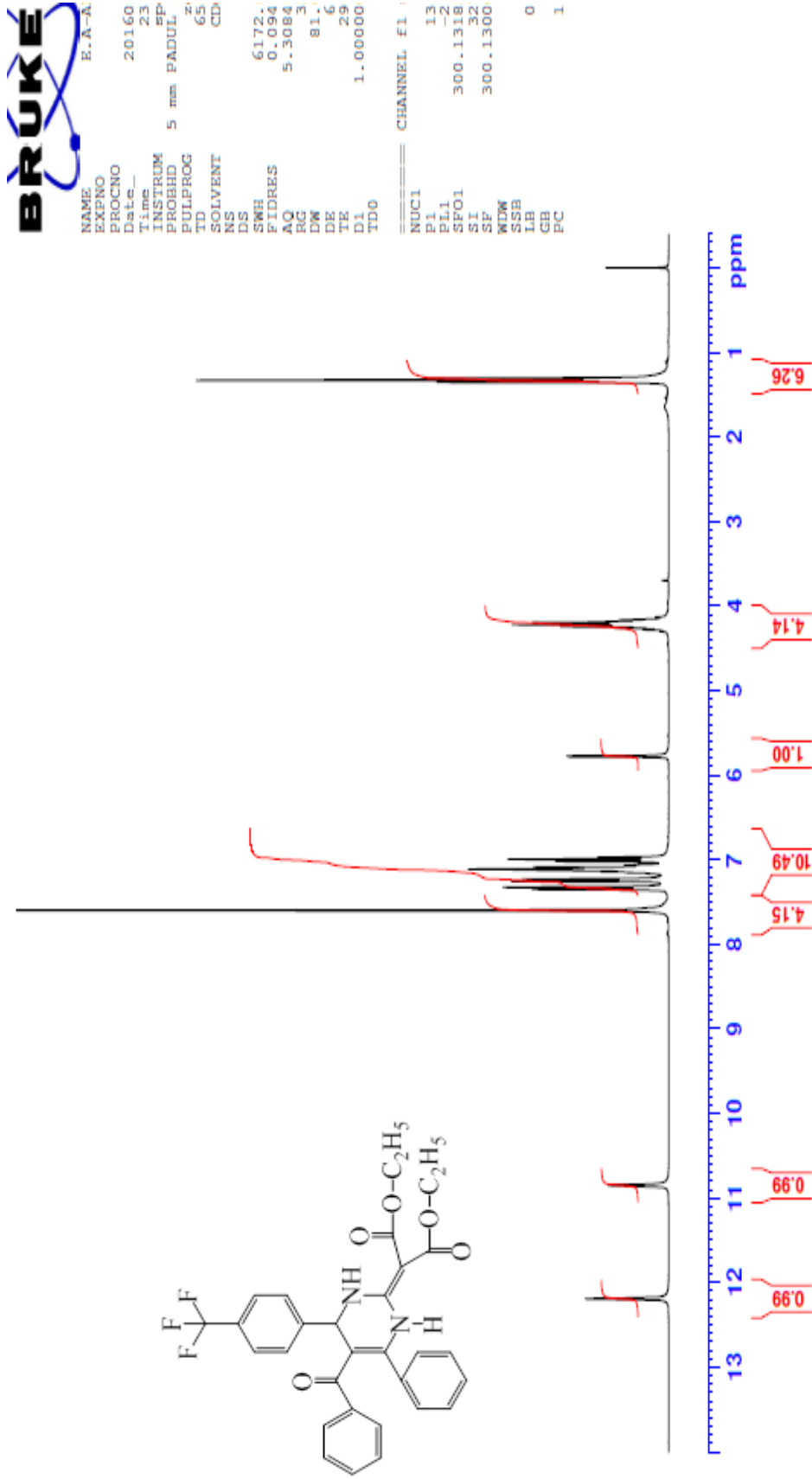
Tepkimenin verimi: %65

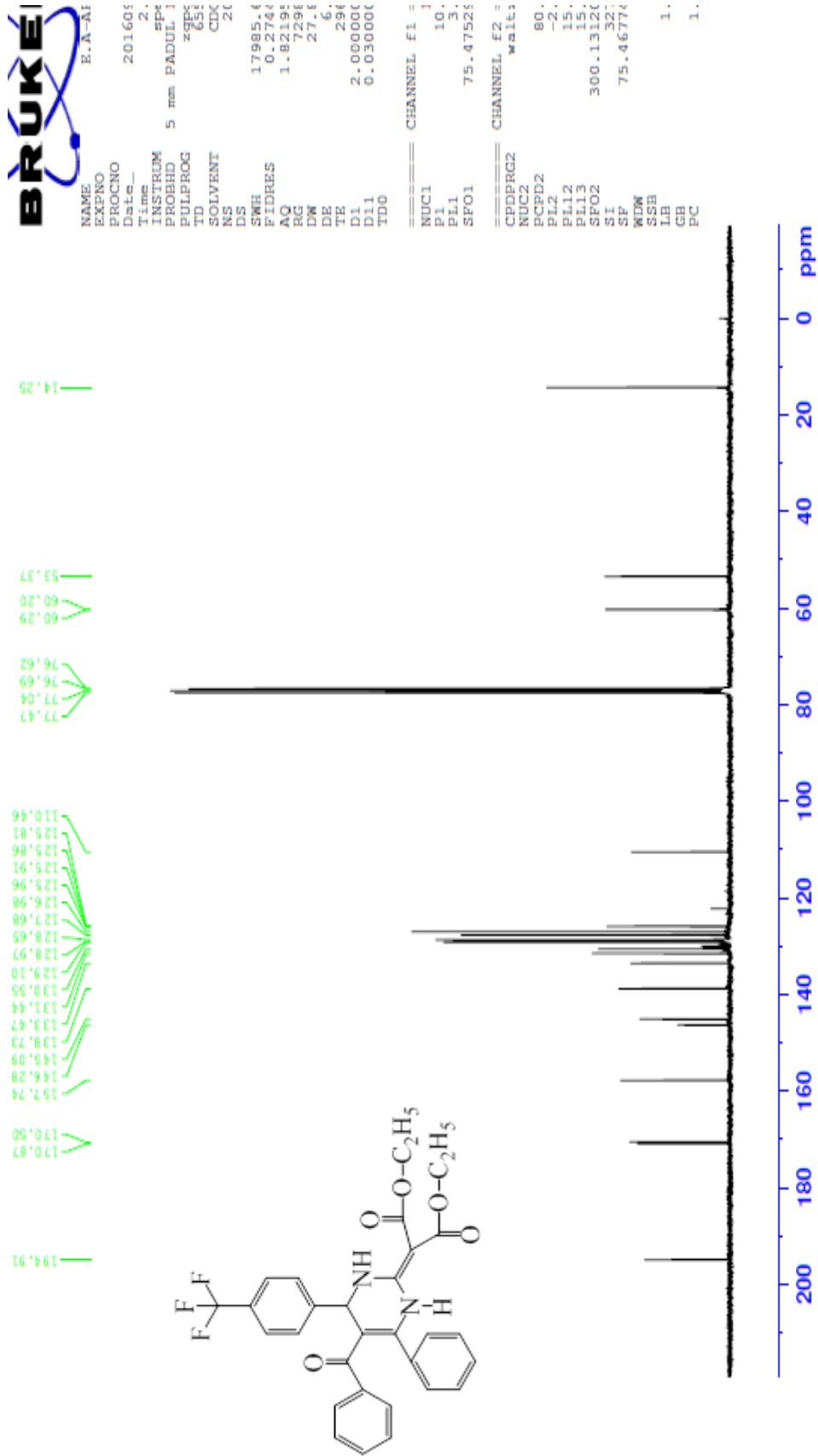


Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	65.90	4.86	4.94
Bulunan(%)	65.94	4.83	4.97



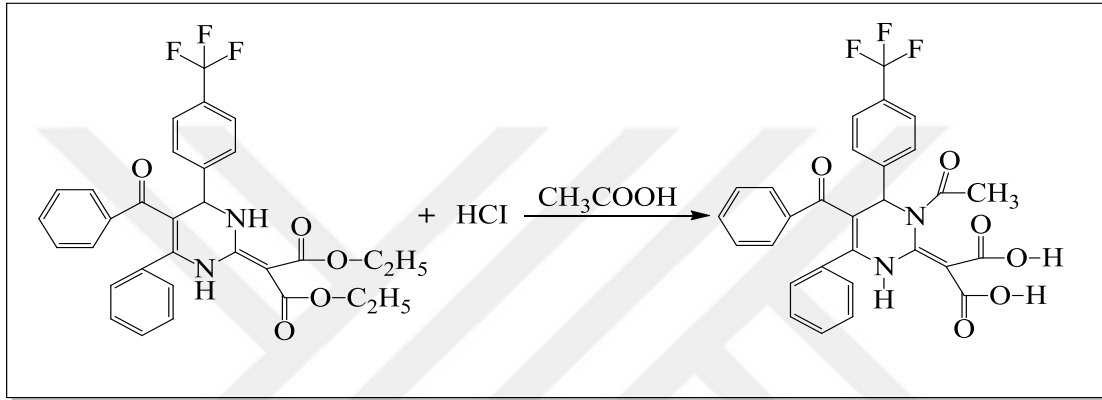
Şekil 3.45. A10 bileşiğinin IR spektrumu.

Şekil 3.46. A10 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

Şekil 3.47. A10 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

3.3.11. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-triflorometilfenil)-6-fenil-3,4- dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonik asit (A11)

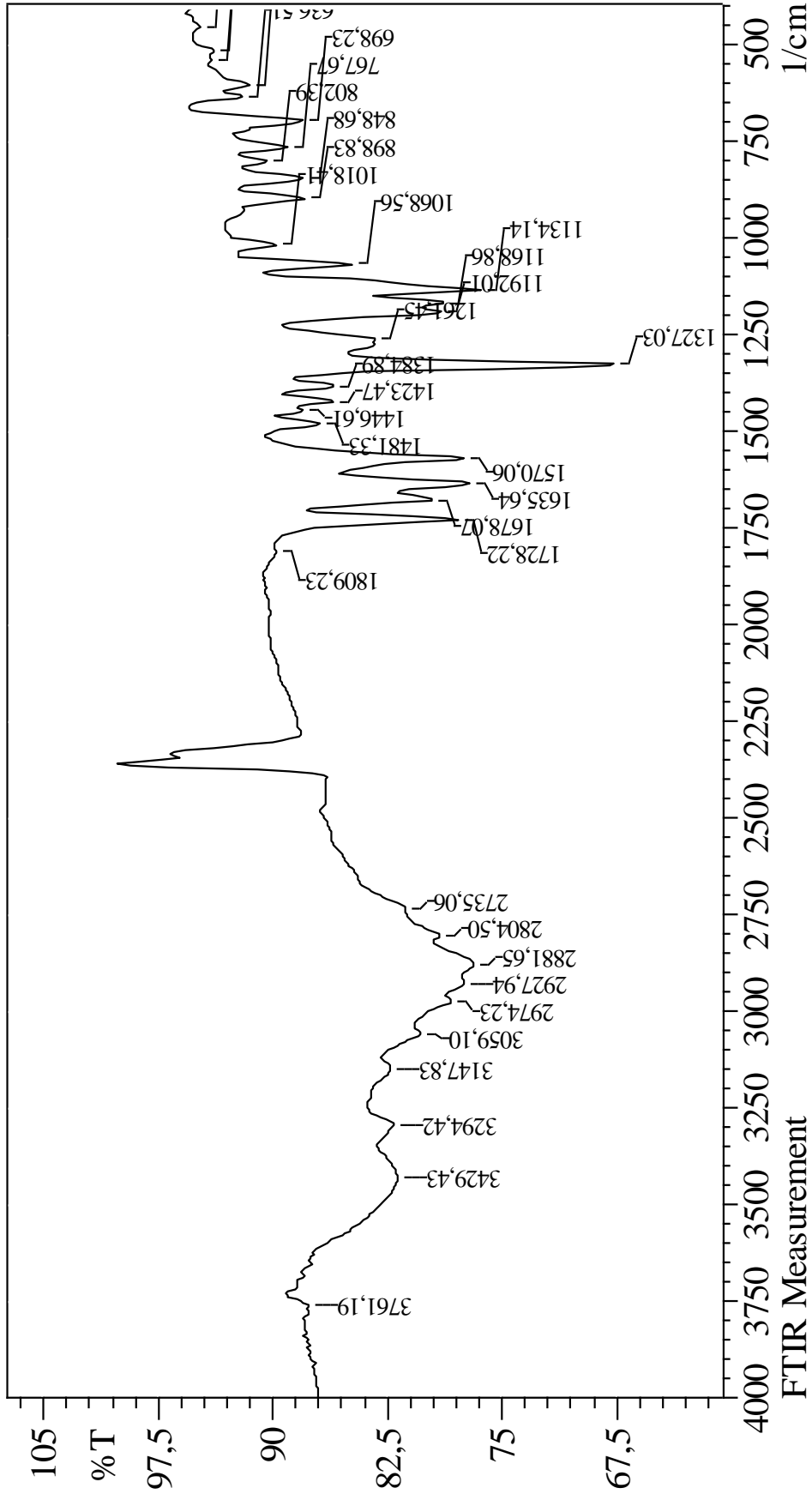
A10 (1 mmol) alınarak hidroklorik asit(10 ml), asetik asit (5 ml) karışımında 50 °C' de 1 gün çevrildi. Çöken madde süzülüp alındı. Bütanolde kristallendirildi. Koyu beyaz renkteki kristalin erime noktası 185-187 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi % 73 olarak belirlendi.



Şekil 3.48. A11 bileşiğinin sentez tepkimesi.

A11 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda $\delta=7.5-6.9$ ppm'de gözlenen multipl sinyal aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.9$ ppmde C₄-H dan kaynaklanan sinyal görülmektedir. $\delta=12.4$ ppm'de görülen singlet sinyal karboksilik asit ucundaki (COOH) protonunu temsil eder. 12.0 ppm'de görülen singlet sinyal N-1H protonunu temsil etmektedir.

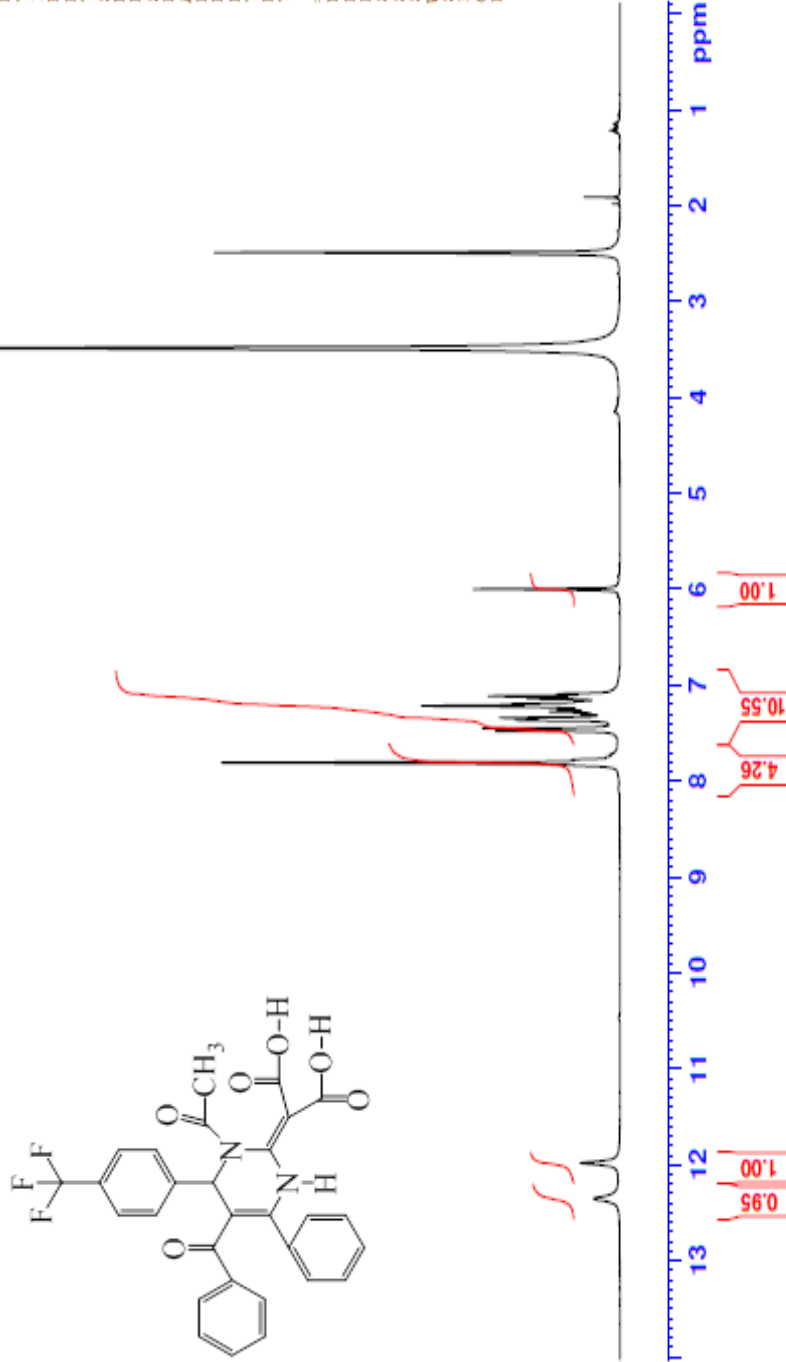
A11 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda $\delta=196$ ppm'deki sinyal benzoil karbonuna 160.5 teki sinyal C=C grubuna ait sinyal olarak yorumlanabilir. Diğer C atomları 144.7, 139.7, 136.7, 132.5, 131.1, 130.4, 129.4, 129.3, 128.9, 127.9, 125.8, 124.2, 122.1, 111.5 (C5), 54.8 (C4), 40.2, 39.9, 38.8, 38.5, 17.6 ppm şeklinde belirlenmiştir.



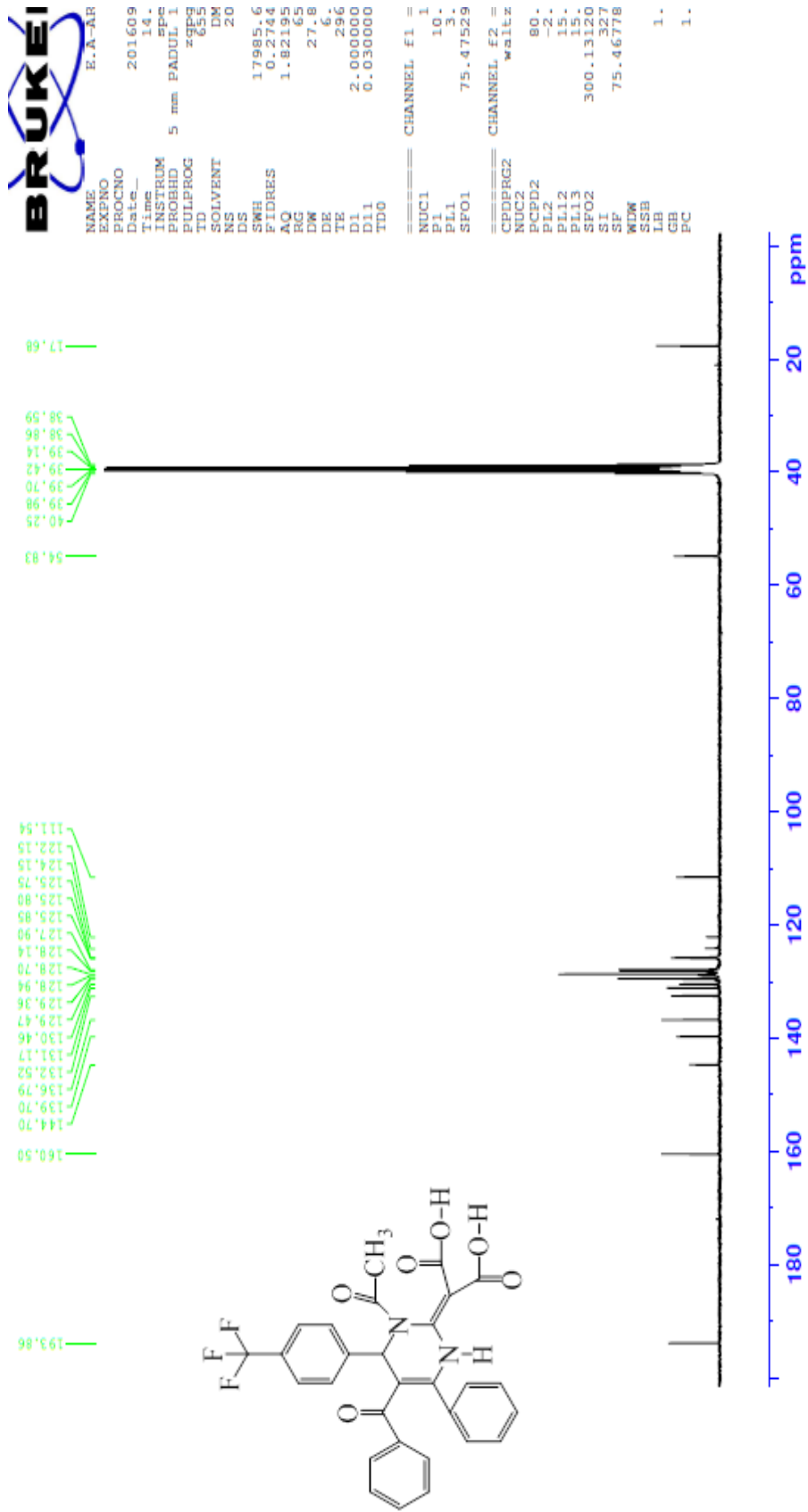
Şekil 3.49. A11 bileşiğinin IR spektrumu.

BRUKER
E.A.-A

NAME
EXPNO
PROCNO
Date
Time
INSTRUM
PROBHD
PULPROG
TD
SOLVENT
NS
DS
SWH
FIDRES
AQ
RG
DW
DE
TE
D1
TD0
===== CHANNEL F1 =====
NUC1
P1
PL1
SFO1
SI
SF
WDW
SSB
LB
GB
PC

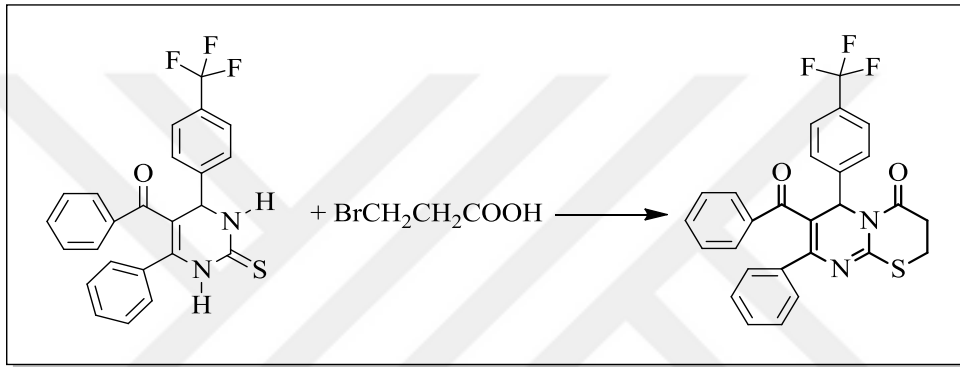


Şekil 3.50. A11 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

Şekil 3.51. A11 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

3.3.12. 7-Benzoil-8-fenil-6-(4-triflorometilfenil)-4-okso-2,3-dihidro-6H-pirimido[2,3-b]tiyazin (A12)

50 ml lik bir balon içerisine A2 (1 mmol) alınıp 20 ml asetik asitte çözüldü. Üzerine 3-bromopropiyonik asit (1.1 mmol), sodyum asetat (2 mmol) ve asetik anhidrit (1.2 ml) ilave edilip 1 saat kaynatıldı. Karışım soğutulup 100 ml buz + su karışımına döküldü. Bir gece beklendi. Çöken katı süzülüp alındı. 2-propanolde kristallendirilen kahverengi katının erime noktası 192 °C, tepkimenin verimi %57 olarak hesaplandı.

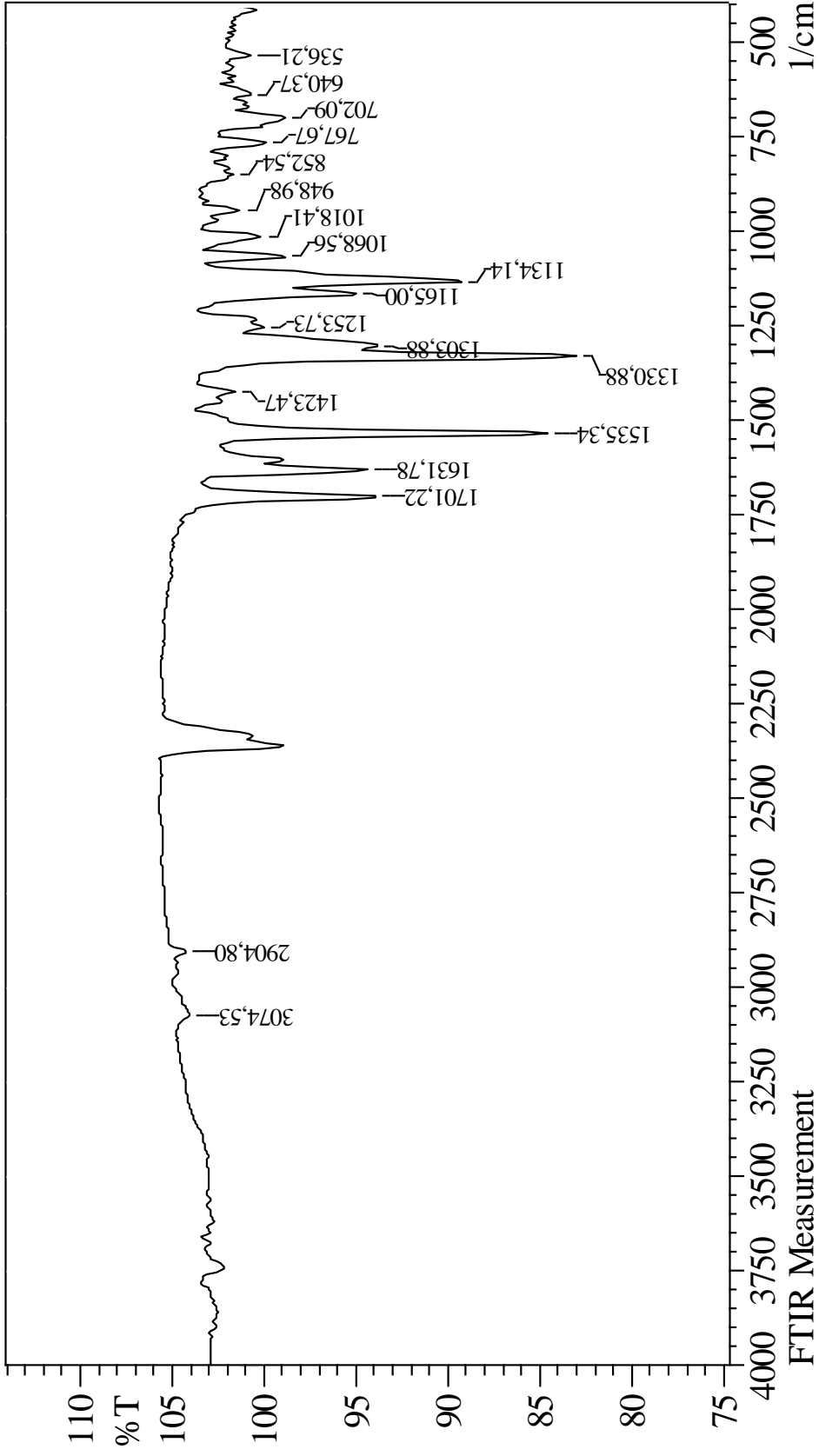


Şekil 3.52 . A12 bileşiğinin sentez tepkimesi.

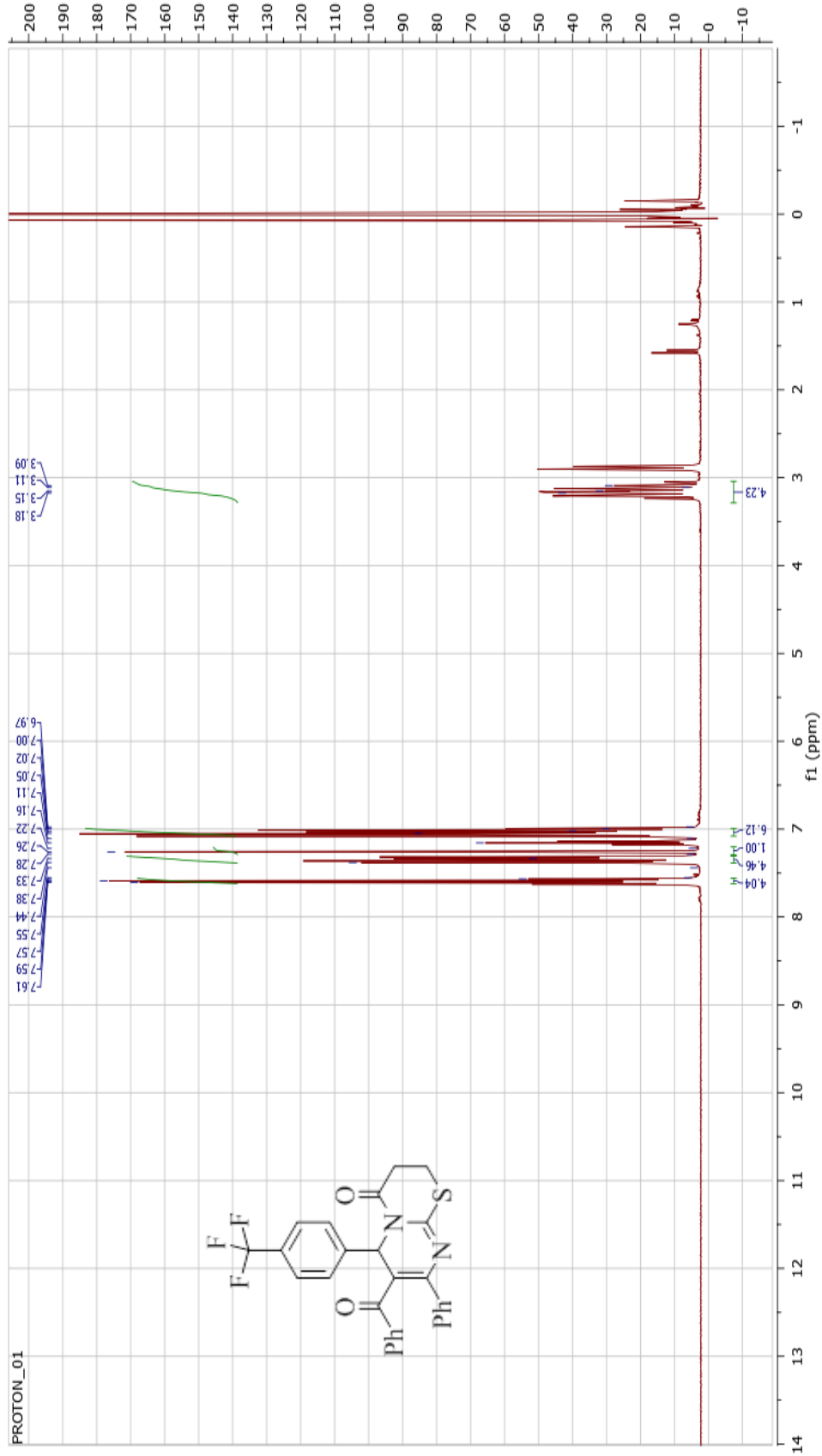
A12 bileşiğinin IR spektrumunda 1701 cm^{-1} 'deki band halka içindeki karbonil grubuna, 1631 cm^{-1} 'deki band benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir.

A12 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=6.9-7.6$ ppm'de gözlenen sinyal multipllet aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=3.2-2.8$ ppm'de gözlenen sinyaller tiyazin halkasında bulunan CH_2 gruplarına aittir. 7.2 ppm'de gözlenen singlet sinyal C4-H protonuna ait sinyaldir.

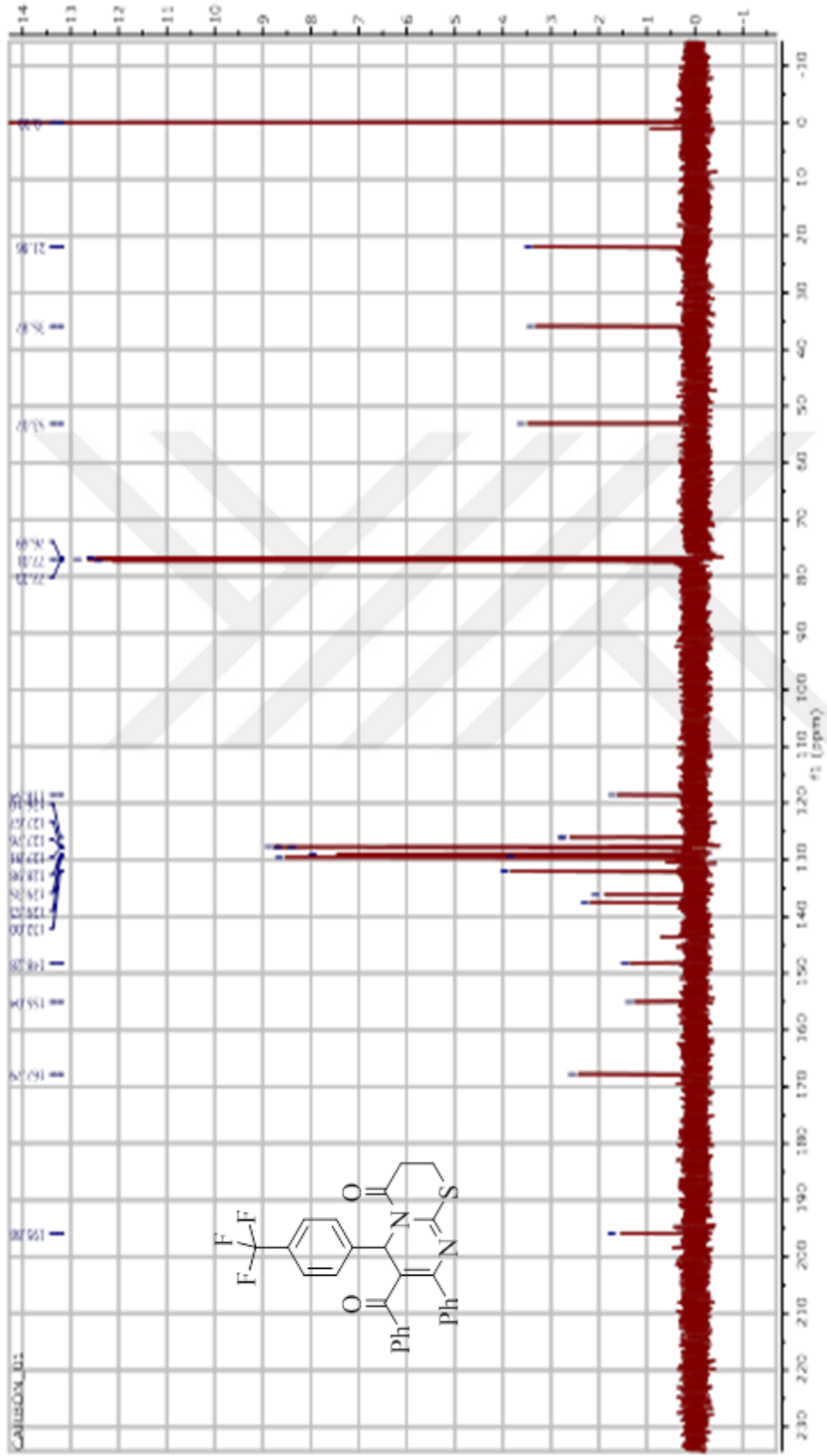
A12 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta=195.8$ ppm'deki sinyal benzoil karbonuna, $\delta=167.7$ ppm'deki sinyal ise tiyazin halkasındaki karbonil karbonuna yorumlanabilir. A12 bileşiğindeki diğer karbonlara ait sinyaller ise; 155.0, 148.2, 132.0, 129.5, 129.3, 128.9, 127.8, 127.7, 118.5, 77.3, 77.1, 76.0, 53.0, 35.87, 21.8 ppm'de çıkmıştır.



Şekil 3.53. A12 bileşiğinin IR spektrumu.



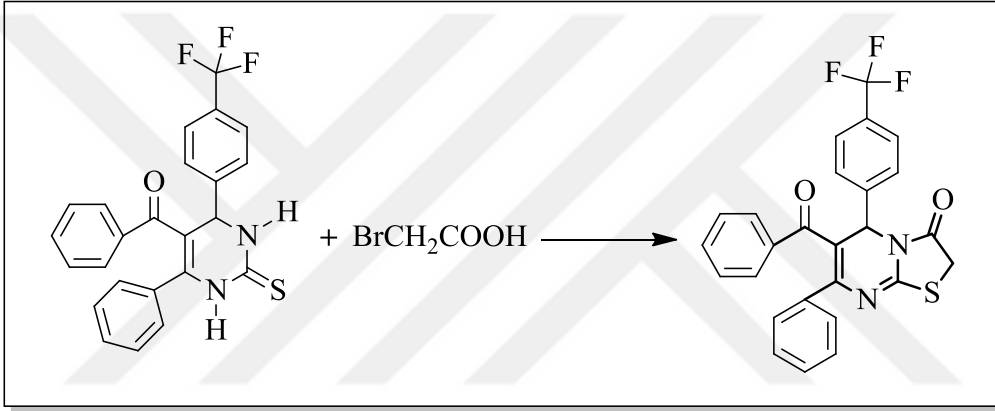
Şekil 3.54. A12 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 3.55. A12 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu.

3.3.13. 6-Benzoil-7-fenil -5-(4-triflorometilfenil)- 3- okso-2-hidro-2H-pirimido [3,2-a]tiyazol (A13)

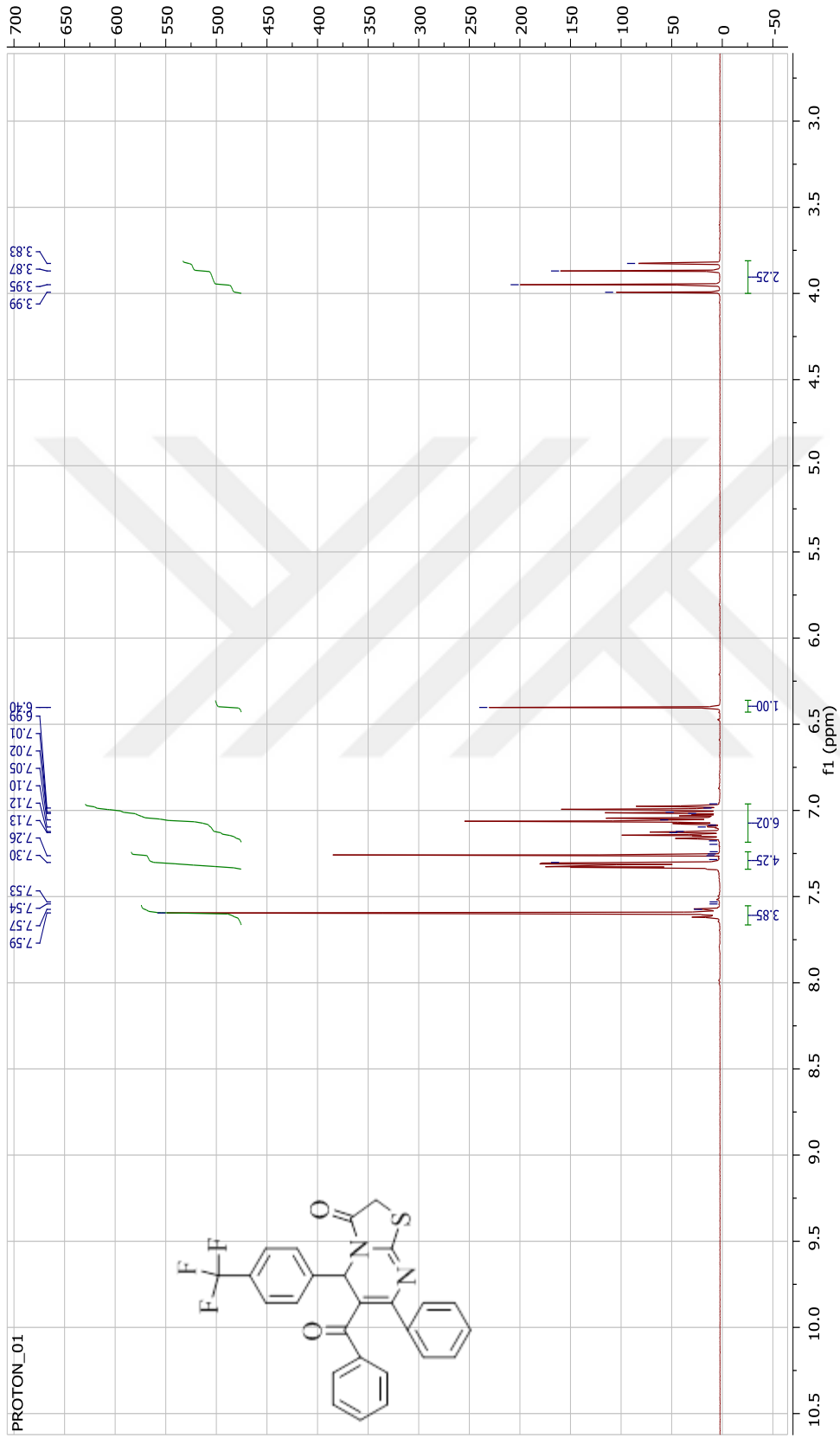
50 ml lik bir balon içerisine A2 (1 mmol) alınıp 20 ml asetik asitte çözüldü. Üzerine bromoasetik asit (1.1 mmol), sodyum asetat (2 mmol) ve 1.2 ml asetik anhidrit ilave edildi. 1 saat kaynatıldı. Karışım soğutulup 100 ml buz + su karışımına döküldü. Bir gece beklendi. Çöken katı süzülüp alındı. n-bütanolde kristallendirilen koyu beyaz renkteki katının erime noktası 175 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi %78 olarak hesaplandı.



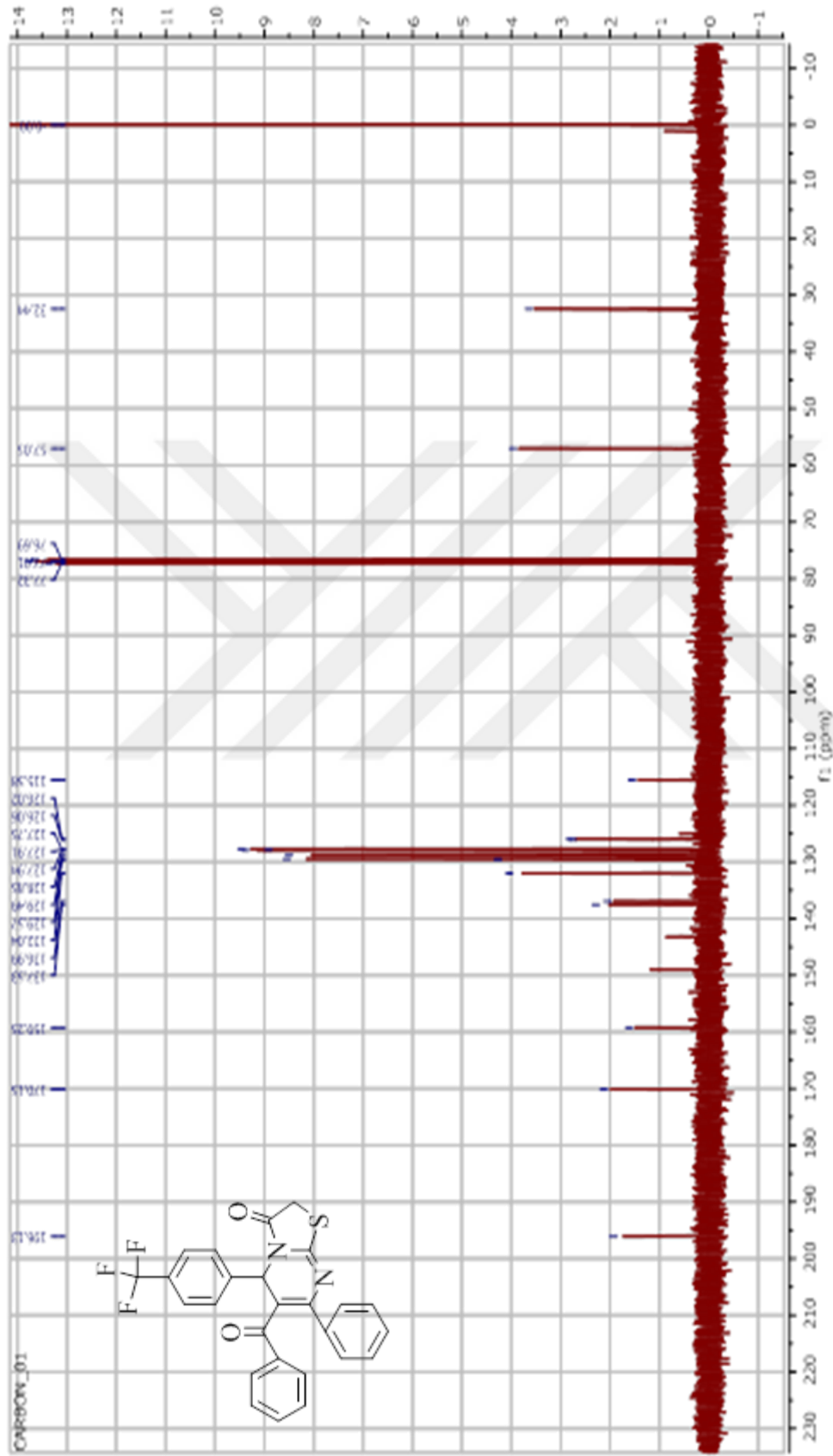
Şekil 3.56. A13 bileşiğinin sentez tepkimesi.

A13 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta= 7.9-7.0$ ppm'de gözlenen multipllet sinyal aromatik halka protonlarına yorumlanabilir. $\delta=6.4$ ppm'de gözlenen singlet sinyal $\text{C}_4\text{-H}$ protonunun varlığını göstermektedir. $\delta=3.9$ ppm'de gözlenen sinyal CH_2 grubuna yorumlanabilir.

A13 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta=196$ ppm'deki sinyal benzoil karbonuna, $\delta=171$ ppm'deki sinyal ise halkada yer alan karbonil grubuna ait sinyalidir. Diğer karbon atomları 159.2, 137.5, 136.9, 132.0, 129.5, 129.4, 28.8, 127.9, 127.7, 126.0, 115.5, 77.3, 77.0, 76.6, 32.4 ppm şeklinde belirlenmiştir.



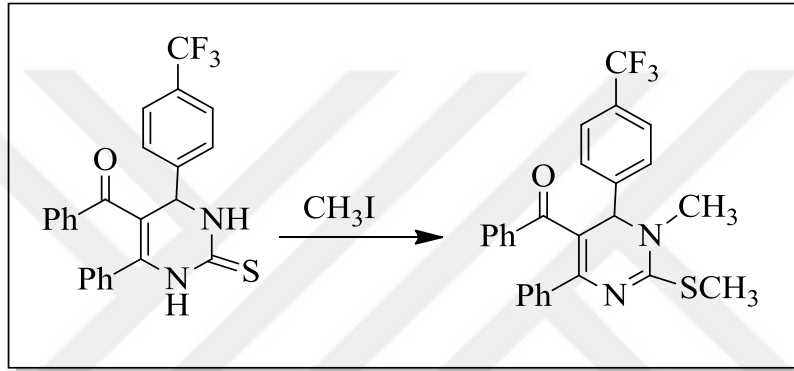
Şekil 3.57. A13 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.58. A13 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

3.3.14. 5-Benzoil-4-(4-triflorometil) fenil-3-metil-6-fenil-4H-2-metiltiyo pirimidin (A14)

50 ml lik bir balon içerisine 4 ml 1 N sodyum hidroksit çözeltisi konuldu. Üzerine A2 (1 mmol) ve metil iyodür (3.85 mmol) eklendi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Çöken kısım süzülerek alınıp saf su ile yıkandı. Daha sonra kurutularak toluende kristallendirildi. Açık kahverengi renkteki kristalin erime noktası 205-206 °C olarak tespit edildi. Reaksiyonun verimi %51 olarak hesaplandı.

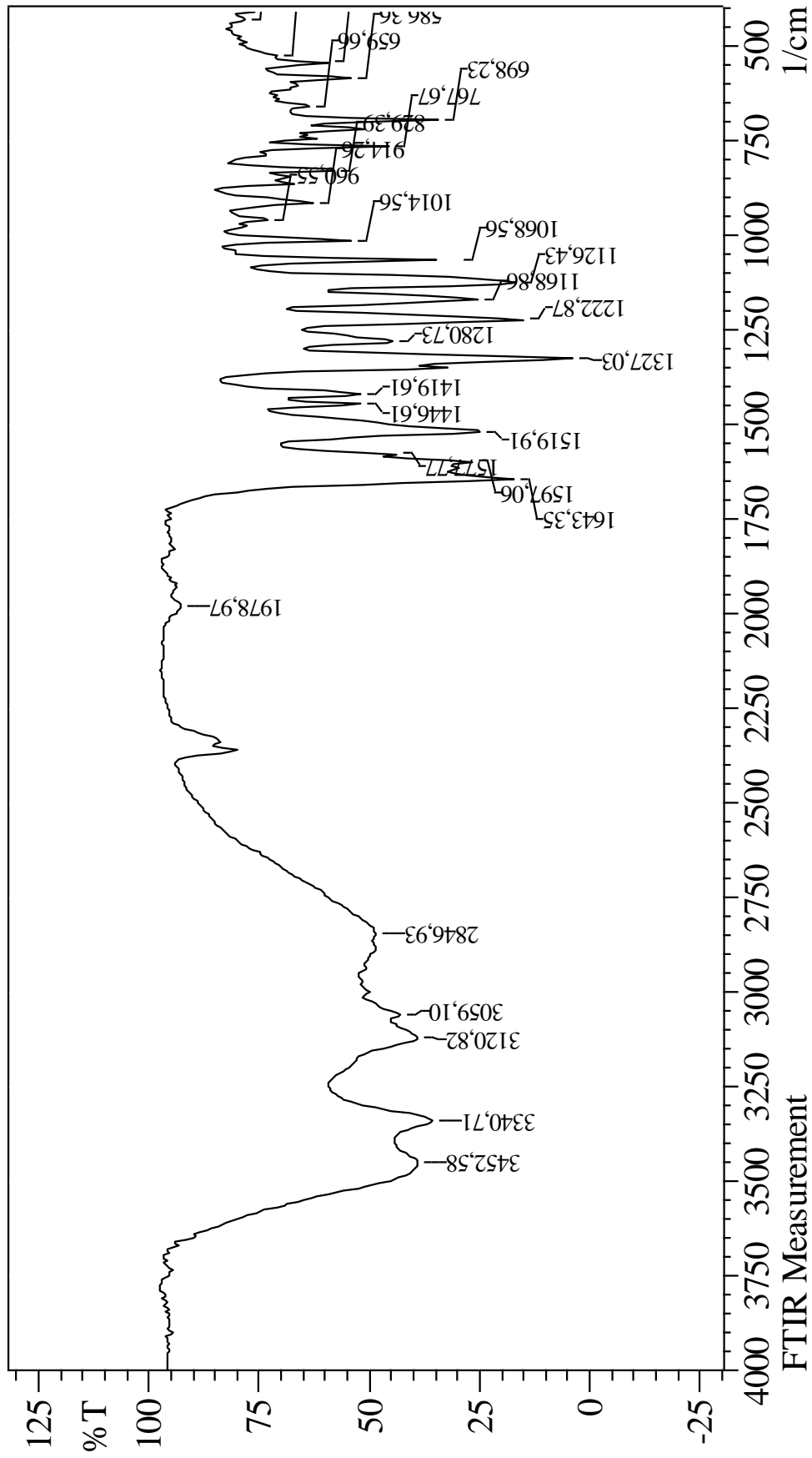


Şekil 3.59. A14 bileşiğinin sentez tepkimesi.

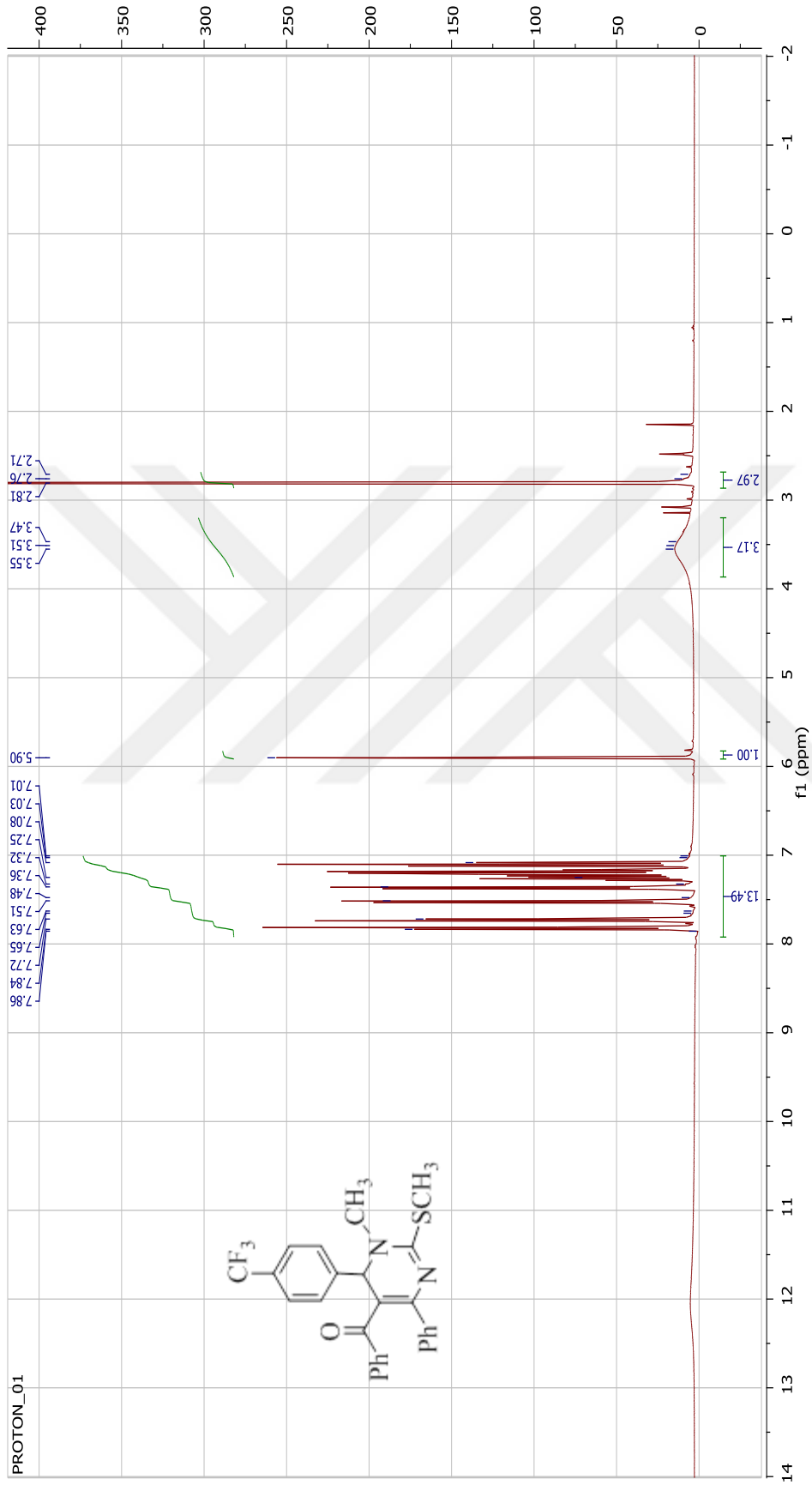
A14 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda 1643 cm^{-1} 'deki sinyal karbonil grubuna işaret etmektedir.

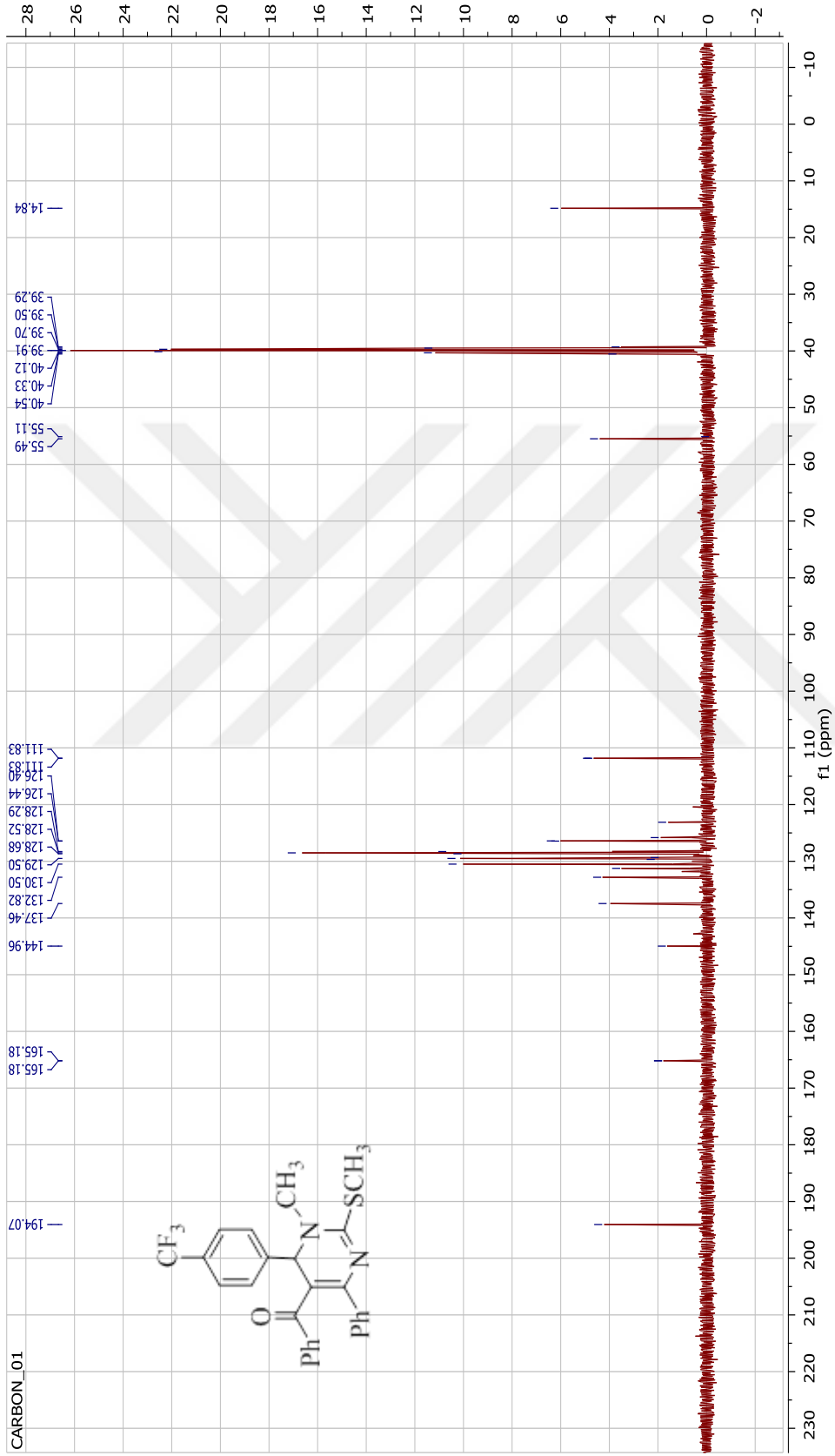
A14 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=7.1-7.8$ ppm'de gözlenen multipllet sinyal aromatik halka protonlarının, $\delta=5.9$ ppm'de gözlenen singlet sinyal ise $\text{C}_4\text{-H}$ protonunun varlığını göstermektedir. $\delta=2.8$ ve 3.5 ppm'de gözlenen sinyaller CH_3 gruplarına ait sinyallerdir. Ayrıca A2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=10.6$ ppm'de gözlenen ve 1 nolu N-H protonuna ait olan sinyal ile $\delta=9.8$ ppm'de gözlenen ve 2 nolu N-H protonuna ait olan sinyal kaybolmuştur. Bu sinyallerin kaybolması oluşan yeni molekül yapısını desteklemektedir.

A14 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta=196$ ppm'deki sinyal benzoil karbonuna aittir.



Şekil 3.60. A14 bileşiğinin IR spektrumu.

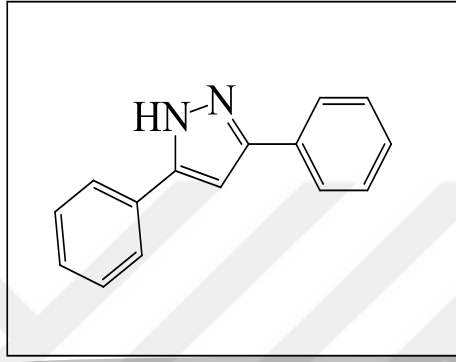
Şekil 3.61. A14 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Şekil 3.62. A14 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen Bileşikler

4.1.1. 3,5-Difenil-1H-pirazol (A1)



Şekil 4.1. A1 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{15}H_{12}N_2$

Molekül ağırlığı: 220,27 g/mol

Renk: Açık sarı

Erime noktası: 198-200 °C

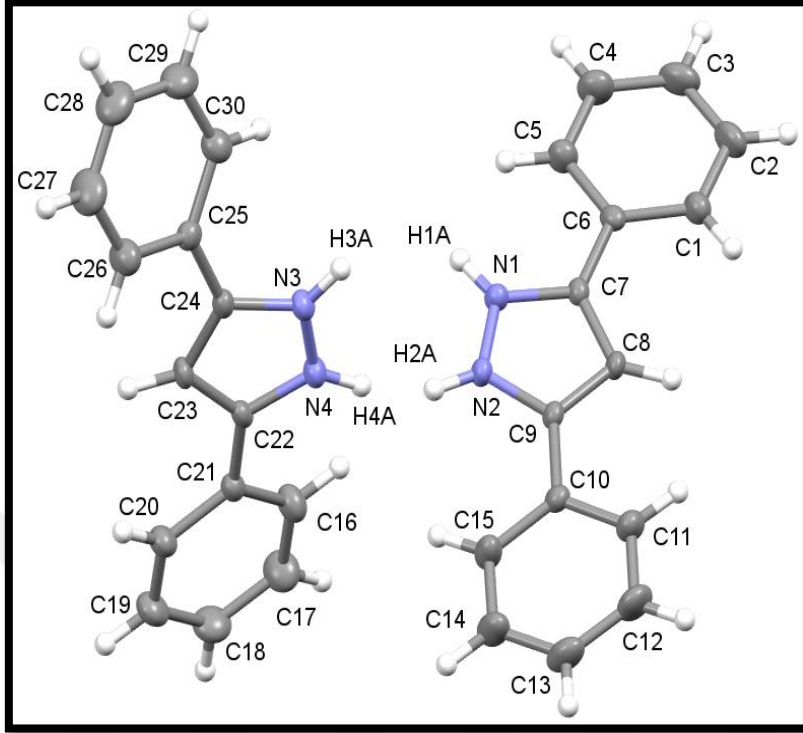
Tepkimenin verimi: %80.

1H -NMR (DMSO-*d*6):

13.4 ppm (s, 1H, NH), 7.2 ppm (s, 1H, CH), 7.3-7.9 ppm (m, 10H, $H_{AROMATİK}$).

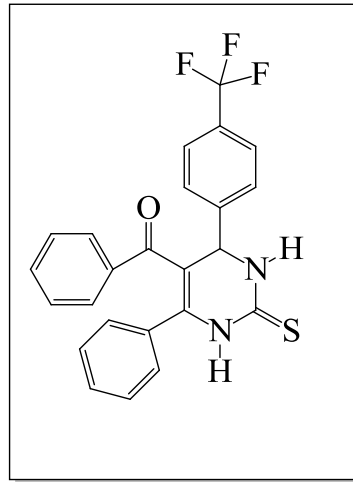
^{13}C -NMR (DMSO-*d*6):

99.7, 100.9, 100.8, 125.40, 125.59, 125.80, 128.30, 128.40, 129.10, 129.30, 129.50, 132.00 ppm.

X-Ray analizi:

Şekil 4.2. A1 bileşiğinin X-ray analizi.

4.1.2. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2)



Şekil 4.3. A2 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{24}H_{17}F_3N_2OS$

Molekül ağırlığı: 438,46 g/mol

Renk: Açık sarı

Erime noktası: 225-226 °C

Tepkimenin verimi:

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim %74.

Katalizör olarak MIL-101 kullanılması: Verim %69.

Katalizör olarak MIL-101-SO₃ kullanılması: Verim %71.

Mikrodalga reaktörde yapılan çalışma: Verim %56.

Sulu ortamda yapılan çalışma: %49.

IR (KBr, cm⁻¹):

3182 ve 3097 cm⁻¹ (N-H titreşim sinyalleri), 1570 cm⁻¹ (Benzoil grubuna ait karbonil grubu), 3001, 2966 cm⁻¹ (C-H), 1631 cm⁻¹ (C-N), 1276 cm⁻¹ (C=S).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

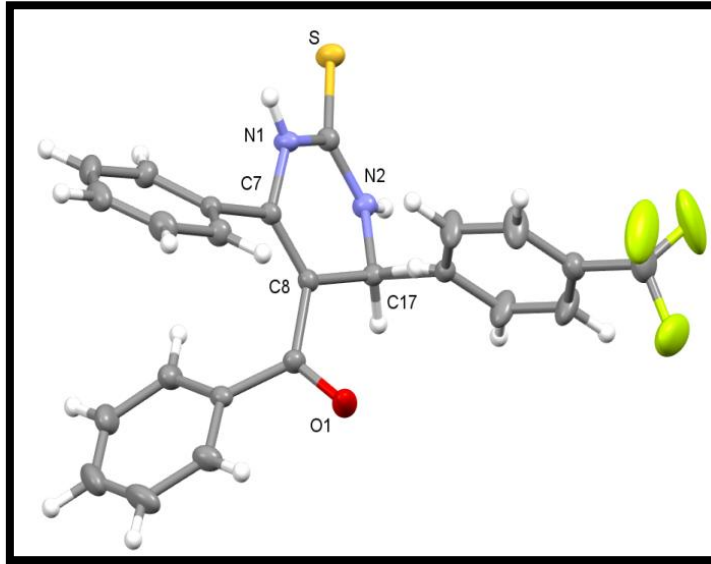
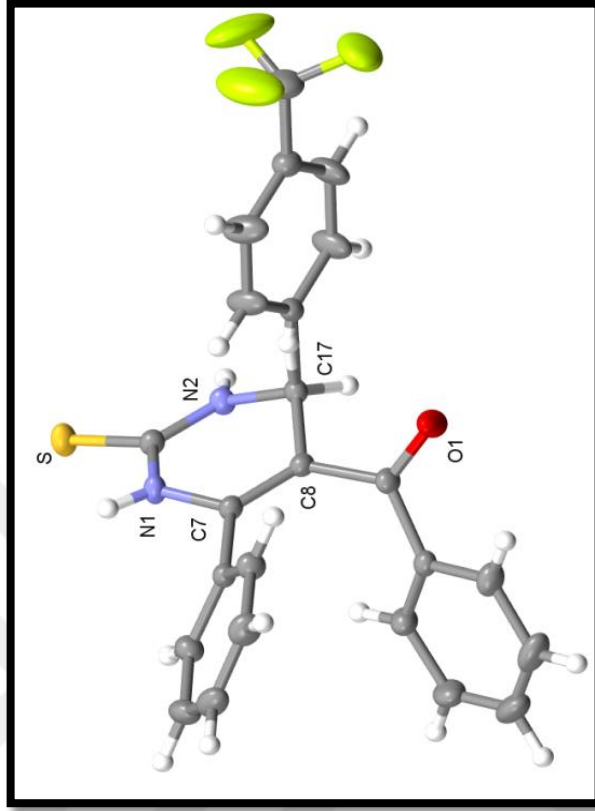
10.6 ppm (s, 1H, N1H), 9.9 ppm (s, 1H, N3H), 7.5-7.0 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 5.3 ppm (d, 1H, C4H: *J*: 3Hz).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

195.2 ppm (C=O_{benzoil}), 175.6 ppm (C=S), 161.0, 144.8, 140.0, 139.6, 133.0, 131.6, 130.8 (CF), 129.3, 129.1, 128.8, 128.4, 128.0, 116.0, 115.6, 110.3 (C5), 56.6 ppm (C4).

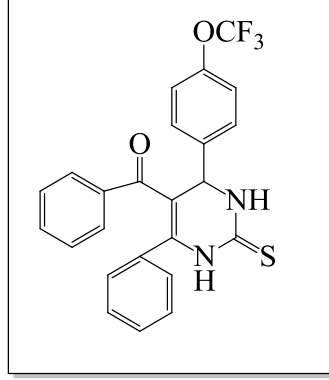
$C_{24}H_{17}F_3N_2OS$

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	65.74	3.91	6.39
Bulunan(%)	65.72	3.90	6.41

X-Ray analizi:

Şekil 4.4. A2 bileşiğinin X-ray analizi.

4.1.3. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A3)



Şekil 4.5. A3 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{24}H_{17}F_3N_2O_2S$

Molekül ağırlığı: 454,46g/mol

Renk: Parlak sarı

Erime noktası: 202-204 °C

Tepkimenin verimi:

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim %72.

Katalizör olarak MIL-101 kullanılması: Verim %66.

Katalizör olarak MIL-101-SO₃ kullanılması: Verim %68.

Mikrodalga reaktörde yapılan çalışma: Verim %65.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Verim %52.

IR (KBr, cm⁻¹):

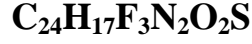
3178 ve 3105 cm⁻¹ (N-H), 1639 cm⁻¹ (Benzoil grubuna ait karbonil grubu), 1257 cm⁻¹ (C=S).

¹H-NMR (DMSO-d₆):

10.7 ppm (s, 1H, N1H), 9.9 ppm (s, 1H, N3H), 7.6-7.0 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 5.4 ppm (s, 1H, C4H).

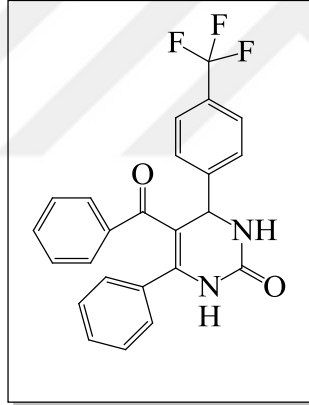
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

196.2 ppm (C=O_{benzoi}), 176.2 ppm (C=S), 154.6, 145.5, 139.4, 139.1, 133.8, 132.3, 131.5, 130.3, 129.1, 128.9, 128.2, 127.9 (OCF) 116.0, 115.4, 110.5 (C5), 58.4 ppm (C4).



Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	63.43	3.77	6.16
Bulunan(%)	63.42	3.79	6.15

4.1.4. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A4)



Şekil 4.6. A4 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$

Molekül ağırlığı: 422.40 g/mol

Renk: Sarı

Erime noktası: 232-235 °C

Tepkimenin verimi:

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim %61.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Verim %58.

IR (KBr, cm⁻¹):

3209 ve 3109 cm⁻¹ (N-H), 1616 cm⁻¹ (Benzoil grubuna ait karbonil grubu), 1697 ve 1666 cm⁻¹ (Tautomerizasyon kaynaklı C=N ve C=O).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

7.9 ppm (s, 1H, N1H), 6.7 ppm (s, 1H, N3H), 7.5-6.9 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 5.7 ppm (s, 1H, C4H).

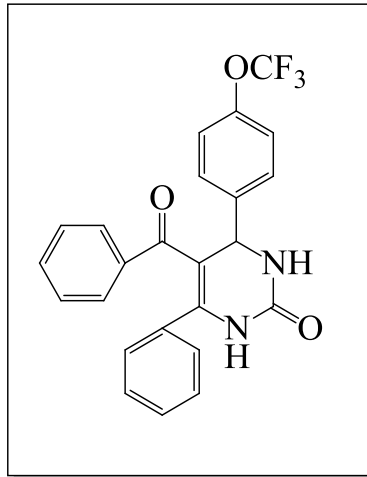
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

195.2 ppm (C=O_{benzoil}), 176.0 ppm (C=O), 155.0, 145.8, 139.6, 139.3, 133.0, 132.6, 131.8, 130.5 (CF), 129.0, 128.9, 128.4, 127.8, 116.0, 115.8, 110.1(C5), 58.6 ppm (C4).



Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	68.24	4.06	6.63
Bulunan(%)	68.22	4.09	6.66

4.1.5. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin (A5)



Şekil 4.7. A5 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{24}H_{17}F_3N_2O_3$

Molekül ağırlığı: 438.40 g/mol

Renk: Açık kahverengi

Erime noktası: 216-218 °C

Tepkimenin verimi:

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim %48.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Verim %53.

IR (KBr, cm⁻¹):

3217 ve 3120 cm⁻¹ (N-H), 1608 cm⁻¹ (Benzoil grubuna ait karbonil grubu), 1562 cm⁻¹ (C=O).

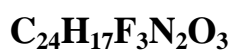
¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

8.0 ppm (s, 1H, N1H), 6.7 ppm (s, 1H, N3H), 7.6-6.9 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 5.6 ppm (s, 1H, C4H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

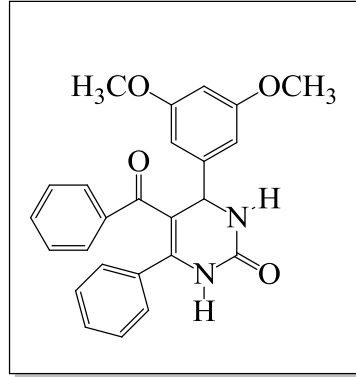
196.6 ppm (C=O_{benzoil}),

145.2, 1451.1, 138.7, 134.2, 133.2, 131.1, 131.0, 130.4, 129.0, 128.8, 128.0, 127.6 (OCF), 126.6, 110.4 (C5), 77.9, 76.8, 76.1, 75.1, 56.5 (C4), 30.2 ppm.



Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	65.75	3.91	6.39
Bulunan(%)	65.74	3.94	6.35

4.1.6. 5-Benzoil-4-(3,5-dimetoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (A6)



Şekil 4.8. A6 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{25}H_{22}N_2O_4$

Molekül ağırlığı: 414.45 g/mol

Renk: Koyu beyaz

Erime noktası: 220-222 °C

Tepkimenin verimi:

Katalizör olarak HCl'nin kullanılması: Verim %65.

Sulu ortamda yapılan çalışma: Verim %54.

IR (KBr, cm^{-1}):

3232 ve 3109 cm^{-1} (N-H), 1627 cm^{-1} (Benzoil grubuna ait karbonil grubu).

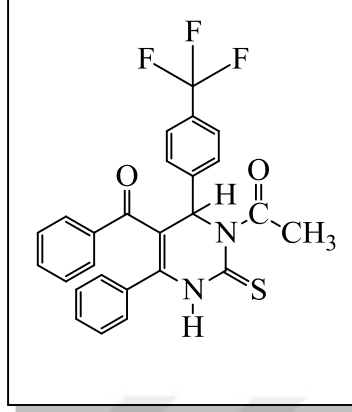
1H -NMR (DMSO- d_6):

8.1 ppm (s, 1H, N1H), 6.3 ppm (s, 1H, N3H), 7.3-6.6 ppm (m, 13H, $H_{arom.}$), 5.6 ppm (s, 1H, C4H), 3.3 ppm (s, 6H, OCH_3).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6):

195.0 ppm ($C=O_{benzoil}$), 176.0 ppm ($C=O$), 161.1, 151.4, 144.6, 138.7, 133.2, 131.3, 130.1, 128.9, 128.7, 128.6, 127.5, 110.8 (C5), 104.7, 99.9, 77.3, 76.7, 57.4 ppm (C4).

4.1.7. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A7)



Şekil 4.9. A7 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{26}H_{19}F_3N_2O_2S$

Molekül ağırlığı: 480.50

Renk: Açık sarı

Erime noktası: 295-197 °C

Tepkimenin verimi: %79.

IR (KBr, cm^{-1}):

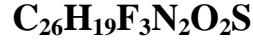
3208 cm^{-1} (NH), 2966 cm^{-1} (CH), 1720 ve 1608 cm^{-1} (C=O), 1273 cm^{-1} (C=S).

1H -NMR (DMSO- d_6):

11.9 ppm (s, 1H, NH), 7.5–6.9 ppm (m, 14H, $H_{arom.}$), 6.4 ppm (s, 1H, C4H), 2.3 ppm (s, 3H, CH_3).

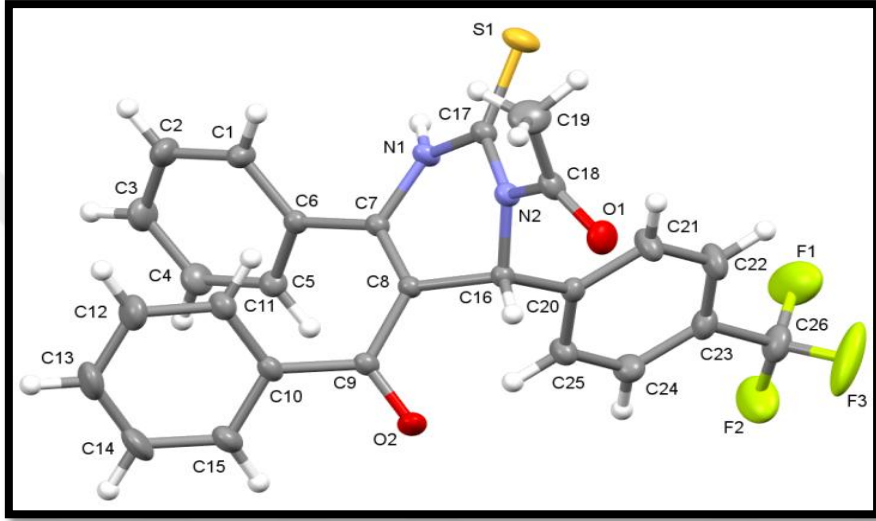
^{13}C -NMR (DMSO- d_6):

195.2 (C=O_{benzoil}), 178.5 (C=S), 174.0 (C=O), 163.4, 160.9, 146.5, 138.5, 135.3, 131.9, 131.0, 130.8, 129.4, 129.0, 128.9, 128.3, 128.0, 115.9, 115.0 (C5), 54.5 (C4), 27.7 ppm (CH_3).



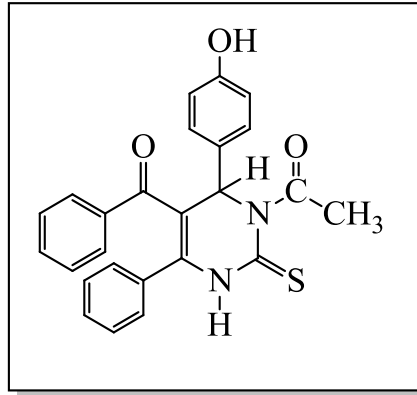
Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	64.99	3.99	5.83
Bulunan(%)	65.00	3.98	5.81

X-Ray:



Şekil 4.10. A7 bileşiğinin X-ray analizi.

4.1.8. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A8)



Şekil 4.11. A8 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{25}H_{20}N_2O_3S$

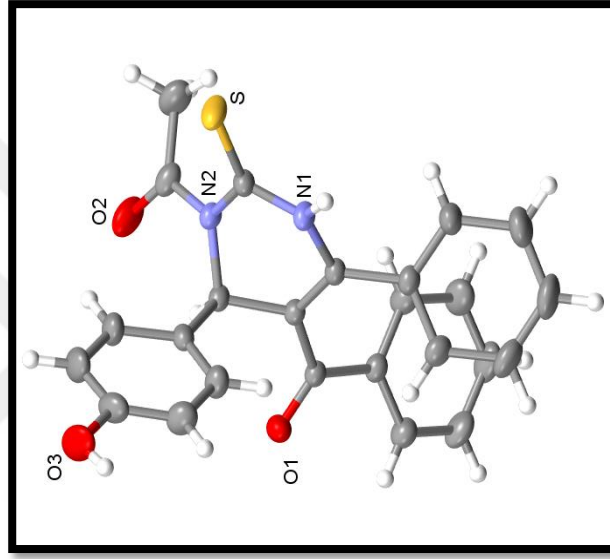
Molekül ağırlığı: 428.50

Renk: Sarı

Erime noktası: 200-202 °C

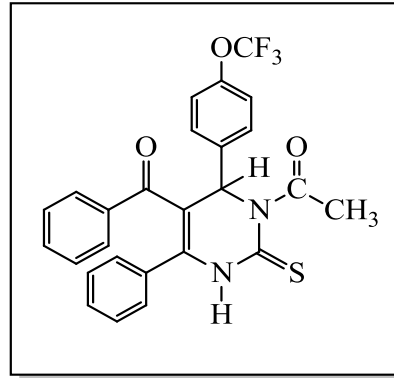
Tepkimenin verimi: %60.

X-Ray:



Şekil 4.12. A8 bileşiğinin X-ray analizi.

4.1.9. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A9)



Şekil 4.13. A9 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{26}H_{19}F_2N_2O_3S$

Molekül ağırlığı: 496.11

Renk: Gri

Erime noktası: 190-191

Tepkimenin verimi: %70.

IR (KBr, cm⁻¹):

3240 cm⁻¹ (NH), 2974 cm⁻¹ (CH), 1693, 1600 cm⁻¹ (C=O), 1242 cm⁻¹ (C=S).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

8.5 ppm (s, 1H, NH), 7.0–7.5 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 6.7 ppm (s, 1H, C4H), 2.7 ppm (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

196.1 ppm (C=O_{benzoil}), 178.0 ppm (C=S), 174.2 ppm (C=O), 149.0, 148.7, 144.2, 137.7, 137.3, 131.9, 131.5, 131.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.2, 127.9, 122.2(OCF), 121.1, 115.0 (C5), 55.4(C4), 27.9 ppm (CH₃).



Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	62.90	3.86	5.64
Bulunan(%)	62.89	3.87	5.67

4.1.10. 5-Benzoil-4-(4-Triflorometilfenil)-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(dietyl-2-en-malonat) pirimidin (A10)

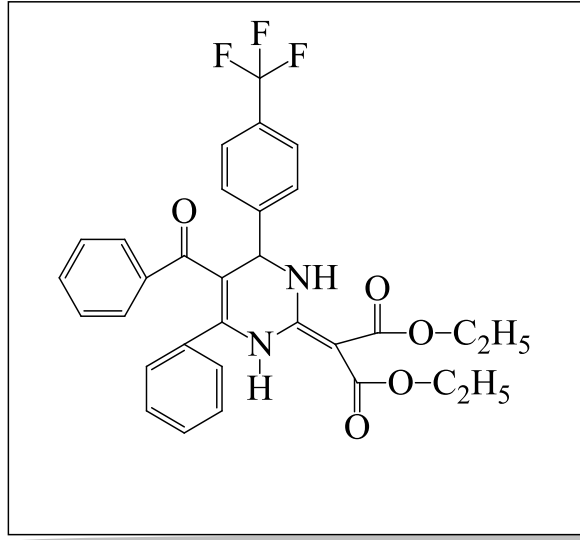
Kimyasal formülü: $C_{31}H_{27}F_3N_2O_5$

Molekül ağırlığı: 564.19

Renk: Açık kahverengi

Erime noktası: 169-170 °C

Tepkimenin verimi: %65.



Şekil 4.14. A10 bileşiğinin molekül yapısı.

IR (KBr, cm⁻¹):

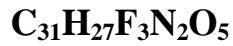
3237, 3125 (NH), 3059, 2981 (CH_{arom.}), 2931 ve 2908 cm⁻¹ (CH_{alif.}), 1631, 1613 (C=O).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

12.2 ppm (s, 1H, N1H), 10.9 ppm (s, 1H, N3H), 7.6-6.8 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 5.7 ppm (d, 1H, C4H; *J*=3.3 Hz), 4.1 ppm (q, 4H, OCH₂), 1.2 ppm (t, 6H, CH₃).

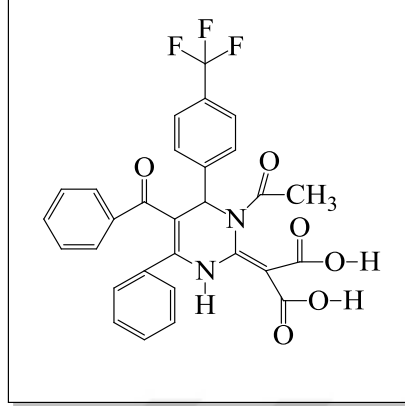
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

194.1 ppm (C=O, benzoil), 170.8 ve 170.1 ppm (C=O), 157.7 ppm (C=C), 146.3, 145.2, 138.3, 133.5, 131.6, 130.4, 129.4, 129.0, 128.7, 127.6, 126.4, 126.0, 125.7, 113.9, 60.3, 60.4, 53.4, (OCH₂) ve 14.3 ppm (CH₃).



Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	65.90	4.86	4.94
Bulunan(%)	65.94	4.83	4.97

4.1.11. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-triflorometilfenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonik asit (A11)



Şekil 4.15. A11 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{29}H_{21}F_3N_2O_6$

Molekül ağırlığı: 550.48

Renk: Koyu beyaz

Erime noktası: 185-187 °C

Tepkimenin verimi: %73.

IR (KBr, cm^{-1}):

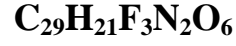
3136, 3055 (NH), 3059, 2981 ($CH_{arom.}$), 2932, 2905 ve 2835 cm^{-1} ($CH_{alif.}$), 1747 ($C=O_{asetil}$), 1678, 1631 ($C=O$), 3429 cm^{-1} (O-H).

1H -NMR (DMSO- d_6):

12.4 ppm (s, 2H, COOH), 12.0 ppm (s, 1H, N-H), 7.5-6.9 ppm (m, 14H, $H_{arom.}$), 5.9 ppm (s, 1H, C4H), 2.5 ppm (s, 3H, CH_3).

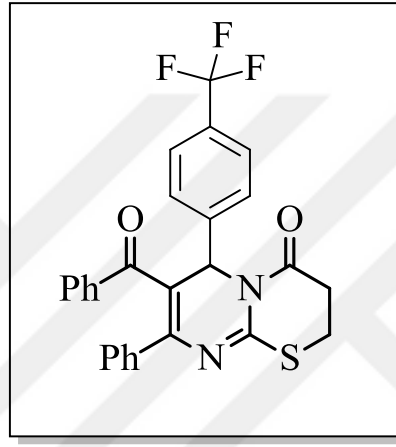
^{13}C -NMR (DMSO- d_6):

195.8 ppm ($C=O$, benzoil), 160.5 ppm ($C=C$), 144.7, 139.7, 136.7, 132.5, 131.1, 130.4, 129.4, 129.3, 128.9, 127.9, 125.8, 124.2, 122.1, 111.5(C_5), 54.8(C_4), 40.2, 39.9, 38.8, 38.5, 17.6 ppm.



Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	63.27	3.85	5.09
Bulunan(%)	63.28	3.86	5.10

4.1.12. 7-Benzoil-8-fenil-6-(4-triflorometilfenil)-4-okso-2,3-dihidro-6H-pirimido[2,3-b]tiyazin (A12)



Şekil 4.16. A12 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Molekül ağırlığı: 492.51

Renk: Kahverengi

Erime noktası: 192-193 °C

Tepkimenin verimi: %57.

IR (KBr, cm⁻¹):

1701 cm⁻¹ (Halka içindeki karbonil grubu), 1631 cm⁻¹ (C=O, benzoil).

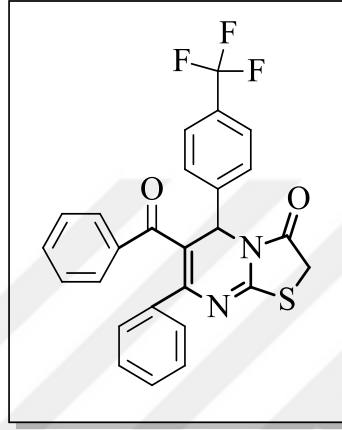
¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

7.6-6.9 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 7.2 ppm (s, 1H, C4H), 3.2-2.8 ppm (m, 4H, CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

195.8 ppm (C=O, benzoil), 167.7 ppm (Tiyazin halkasındaki C=O), 155.0, 148.2, 132.0, 129.5, 129.3, 128.9, 127.8, 127.7, 118.5, 77.3, 77.1, 76.0, 53.0, (CH₂) 35.87, 21.8 ppm.

4.1.13. 6-Benzoil-7-fenil -5-(4-triflorometilfenil)- 3- okso-2-hidro-2H-pirimido [3,2 a]tiyazol (A13)



Şekil 4.17. A13 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: C₂₆H₁₇F₃N₂O₂S

Molekül ağırlığı: 478.49

Renk: Kahverengi

Erime noktası: 175 °C

Tepkimenin verimi: %78.

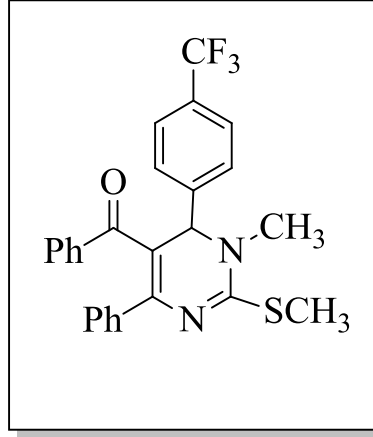
¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

7.9-7.0 ppm (m, 14H, H_{arom.}), 6.4 ppm (s, 1H, C4H), 3.9 ppm (d, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

196.1 ppm (C=O, benzoil), 170.1 ppm (Tiyazin halkasındaki C=O), 159.2, 137.5, 136.9, 132.0, 129.5, 129.4, 28.8, 127.9, 127.7, 126.0, 115.5, 77.3, 77.0, 76.6, 323.4 ppm.

4.1.14. 5-Benzoil-4-(4-triflorometil) fenil-3-metil-6-fenil-4H-2-metiltiyo pirimidin (A14)



Şekil 4.18. A14 bileşiğinin molekül yapısı.

Kimyasal formülü: $C_{26}H_{21}F_3N_2OS$

Molekül ağırlığı: 466.52

Renk: Kahverengi

Erime noktası: 205-206 °C

Tepkimenin verimi: %51.

IR (KBr, cm^{-1}):

1643 cm^{-1} (C=O, benzoil).

1H -NMR (DMSO- d_6):

7.1-7.8 ppm (m, 14H, $H_{arom.}$), 5.9 ppm (s, 1H, C4H), 3.5 ppm (s, 3H, CH_3). 2.8 ppm (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6):

194.1 ppm (C=O, benzoil), 165.1, 144.9, 137.4, 132.8, 130.5, 129.5, 128.6, 128.5, 128.2, 126.4, 111.8 (C5), 55.4 (C4), 40.5, 40.3, 40.1, 39.7, 39.5, 39.2, 14.8 (CH_3) ppm.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışma; orijinal pirimidin türevlerinin sentezi ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik özelliklerinin belirlenmesi olmak üzere 2 temel aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada 3 farklı aldehit grubu, üre ve tiyoüre eşliğinde dibenzoil metan ile tepkimeye sokularak farklı pirimidin türevleri elde edilmiş ve bu türevlerin ileri kademe reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Sentez tepkimeleri birbirinden farklı çözücü ortamlarında ve farklı katalizörle denenmiş; reaksiyon verimleri karşılaştırılmıştır. İkinci aşamada ise sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve invitro sitotoksik testleri yapılarak, biyolojik özellikleri incelenmiştir.

5.1. Sentez Çalışmaları

Yapılan çalışmada özel isimli multikomponent reaksiyonlardan olan Biginelli reaksiyonu farklı bileşenler ve farklı katalizörlerle denenmiştir. 1891 yılında İtalyan bilim insanı Pietro Biginelli (Floransa Üniversitesi) etil alkol içerisinde aromatik aldehit, üre ve etil asetoasetatın kondanzasyon reaksiyonu ile ilgili çalışmalar yapmış ve ilk kez 1,2,3,4-tetrahidropirimidin- 2-on yapısındaki bileşiklerin sentezini başarıyla gerçekleştirmiştir. Asit katalizörlüğünde gerçekleşen ve pirimidinlerin oldukça farklı türevlerinin elde edildiği bu reaksiyon kısa sürede birçok bilim insanının çalışma alanı haline gelmiş ve bu tepkimelere genel olarak Biginelli kondenzasyonu veya Biginelli tepkimesi ismi verilmiştir.

Biginelli tepkimesi ile ilgili yapılan birçok çalışmada temel amaç verimin yükseltilebilmesidir. Bu amaçla farklı dönemlerde birçok farklı katalizör ve çözücü ortamı kullanılmıştır (Suresh ve Sandhu, 2012).

Yapılan çalışmada aromatik aldehit olarak 4-triflorometil benzaldehit, 4-triflorometoksibenzaldehit ve 3,5-dimetoksibenzaldehit hem üre hem de tiyoüre eşliğinde tepkimeye sokulmuştur.

Çalışmada ilk aşamada asetik asit içerisinde katalizör olarak HCl kullanılmıştır. Daha sonra sırasıyla MIL-101 ve MIL-101-SO₃ bileşiklerinin katalizör etkisi incelenmiştir. Çalışmaların daha ekonomik ve daha çevreci koşullarda

gerçekleştirilebilmesi için mikrodalga reaktör ile sulu ortamda çalışmalar yapılmış ve başarılı bir şekilde ürün eldesi gerçekleştirilmiştir.

Biginelli tepkimelerinde farklı zamanlarda farklı bilim insanları tarafından fosforik asit, tiyamin hidroklorik asit, tri floro metan sülfonik asit, editronik asit, 2-kloro-4-nitro benzoik asit, okzalik asit, sülfonik salisilik asit, formil fenil bromik asit, asetik asit gibi birçok asidik katalizör başarıyla kullanılmıştır (Suresh ve Sandhu, 2012). Sentez çalışmalarının ilk aşamasında asetik asit içerisinde katalitik miktarda (birkaç damla) HCl kullanılmıştır. Yapılan çalışmada HCl'nin birkaç damla gibi az bir miktarda kullanıldığında yüksek verimlilikte ürünler elde edildiği, hidroklorik asidin fazla kullanılması durumunda ise ürünün elde edilemediği belirlenmiştir.

Katalizör olarak HCl'nin kullanıldığı tepkimelerde;

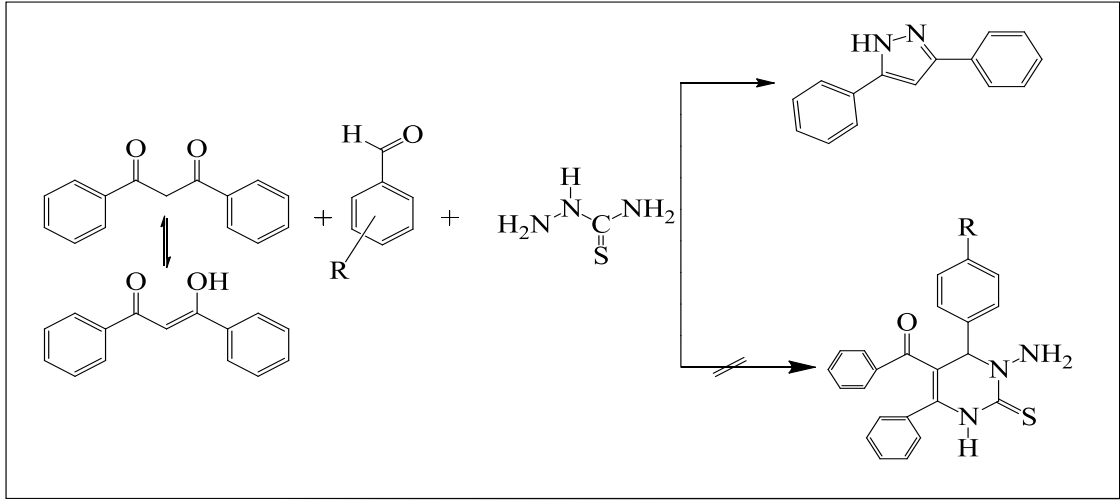
3,5-difenil-1H-pirazol bileşiği %80 verimle,

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin bileşiği %74 verimle,

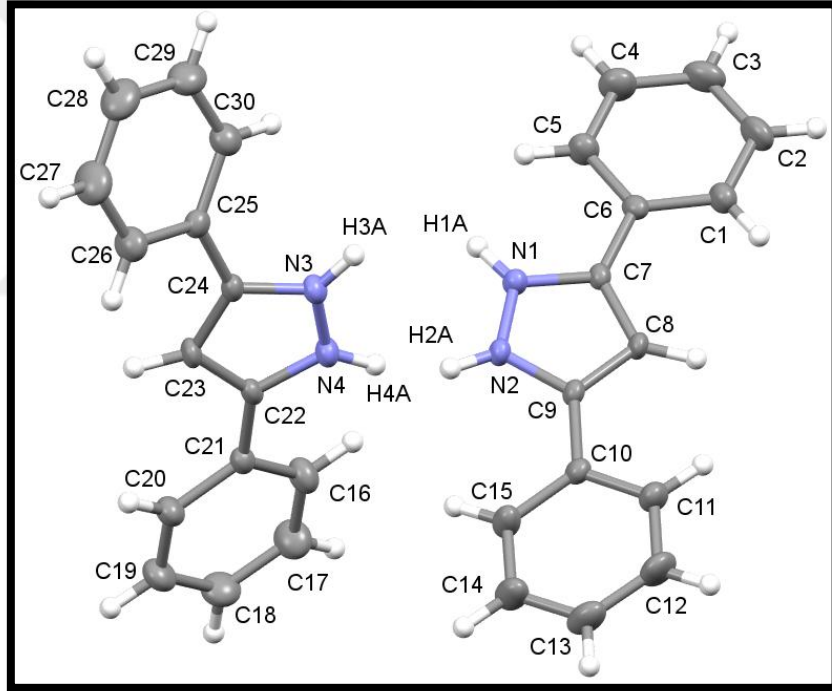
5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1H-pirimidin bileşiği %61 verimle,

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1H-pirimidin bileşiği %72 verimle sentezlenmiştir.

Katalizör olarak HCl'nin kullanıldığı tepkimelerde bir tepkime dışında hedeflenen pirimidin türevi başarıyla sentezlenmiştir. Fakat üre yerine tiyosemikarbazitin kullanıldığı tepkimede pirimidin türevi yerine pirazol türevi bir bileşik elde edilmiş, elde edilen bileşiğin yapısı X-ray analizi ile aydınlatılmıştır. Literatür tarandığında sentezlenen pirazol türevinin 2016 yılında Akbari ve Mirjalili tarafından da sentezlendiği belirlenmiştir (Akbari ve Mirjalili, 2016). Tez çalışmasında Akbari ve Mirjalili tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak birçok katalizör denenmiş ve verim daha çevreci şartlarda daha yüksek seviyelere (%80) çıkarılmıştır.



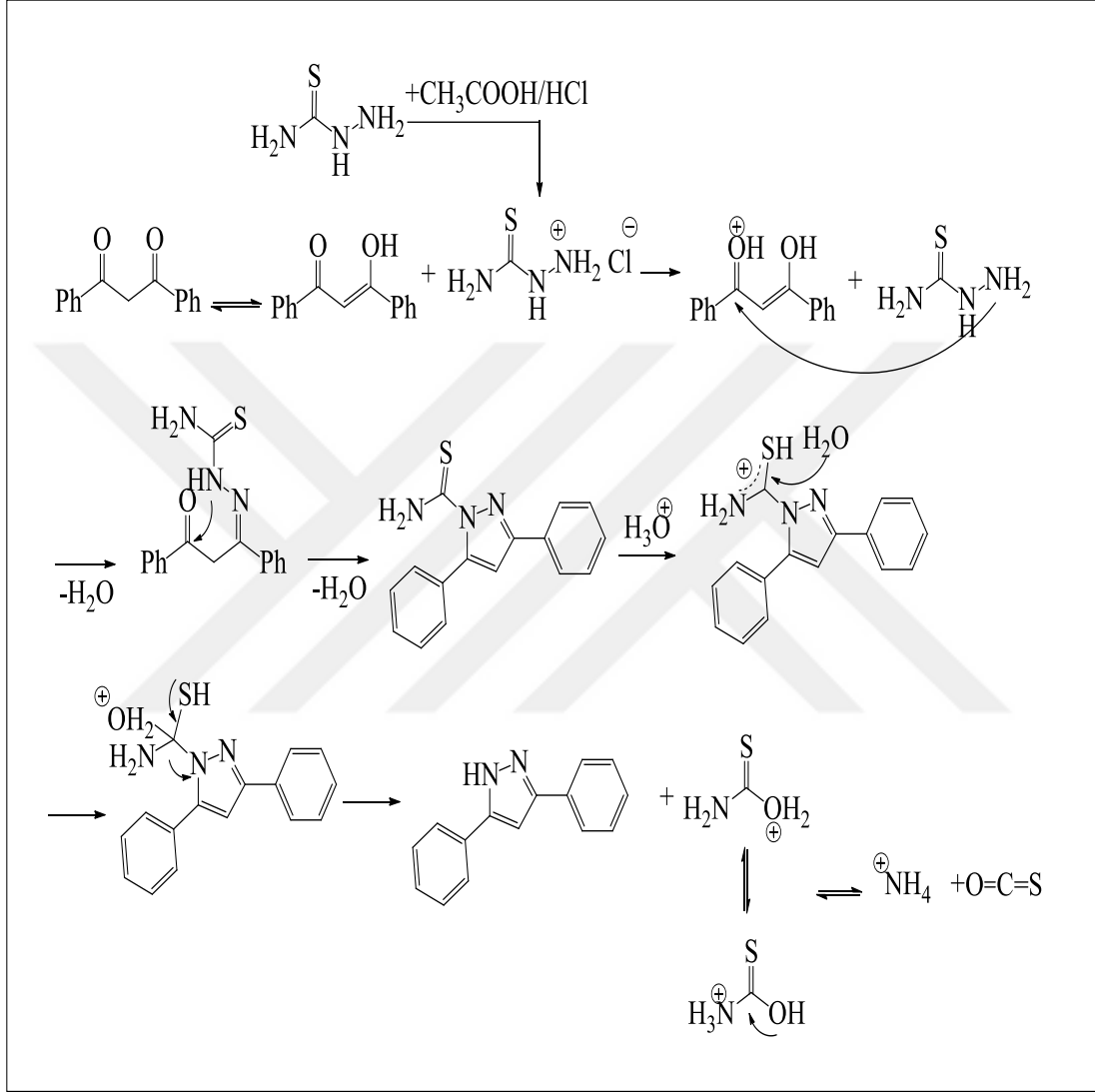
Şekil 5.1. Tepkime sonucu elde edilen ürünler.



Şekil 5.2. Tepkime sonucu elde edilen pirazol türevinin (A1) X-ray analizi.

Reaksiyonda sentezlenmesi amaçlanan (3-amino-4,6-difenil-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il fenil) (A1) metanon bileşiğinin elde edilememesinin muhtemel sebebi araştırılmış ve şu sonuca ulaşılmıştır. Katalizör olarak kullanılan hidroklorik asit oldukça güçlü bir asidik ortam oluşturmakta, oluşan bu ortam tiyosemikarbazitin hidrolize uğramasına neden olmaktadır.

Hidroliz sonucu tiyosemikarbazit hidrazine dönüşmekte ve hidrazin ile dibenzoil metan arasında meydana gelen reaksiyon sonucu difenil pirazol bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon için beklenen mekanizma şekil 5.3'te verilmiştir.



Şekil 5.3. Tepkime mekanizması.

Asetik asit içerisinde gerçekleştirilen tepkime; etanol içerisinde denenmiş tepkime sonunda pirimidin türevi yapı yerine benzer şekilde pirazol türevi bileşik elde edilmiştir.

Hidroklorik asit ile yapılan tepkimelerde verimi artırabilmek amacıyla farklı katalizörler kullanılmıştır. Kullanılan katalizörlerden biri MIL-101 bileşiğidir. Sentez ve saflaştırma çalışmalarında kullanılan katalizör ve adsorbentlerin verimliliğinin

belirlenmesinde; gözenek dağılımı, gözenek yapısı ve gözeneğin büyüklüğü gibi faktörler oldukça önemlidir. Son yıllarda kimya endüstrisinde ve sentez çalışmalarında reaktifler için uygun boşluklar oluşturmaya elverişli kristal yapıları, yüksek yüzey alanı ve yüksek metal içeriği gibi nedenlerle metal organik çerçeve (mof) olarak adlandırılan yapıların kullanımı hızlı bir şekilde artış göstermiştir. Bu metal organik çerçevelerden biride MIL-101'dir.

MIL-101 katalizörlüğünde;

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin bileşiği %69,

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin bileşiği %66

gibi yüksek sayılabilecek verimlilik oranlarıyla sentezlenmiştir.

MIL-101 ile yapılan çalışmalardan sonra verimi daha yüksek bir seviyeye çıkarabilmek amacıyla MIL-101 sülfonik asitle uygun şartlar altında muamele edilerek MIL-101-SO₃'e dönüştürülmüştür. MIL-101-SO₃ kullanılan çalışmalarda verim MIL-101'e göre daha yüksek değerlere ulaşmıştır.

MIL-101-SO₃ kullanılan çalışmalarda;

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin %71,

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin ise %68 verimle sentezlenmiştir.

Yapılan tez çalışmasında çevreye duyarlı, daha sağlıklı ve daha ekonomik bir kimyasal süreç geliştirebilmek amacıyla sulu ortamda (%75 su + %25 asetik asit) çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmanın farklı bir versiyonunda mikrodalga reaktör kullanılarak zaman açısından da tasarruf sağlanmıştır.

Sulu ortamda yapılan çalışma da;

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin %49,

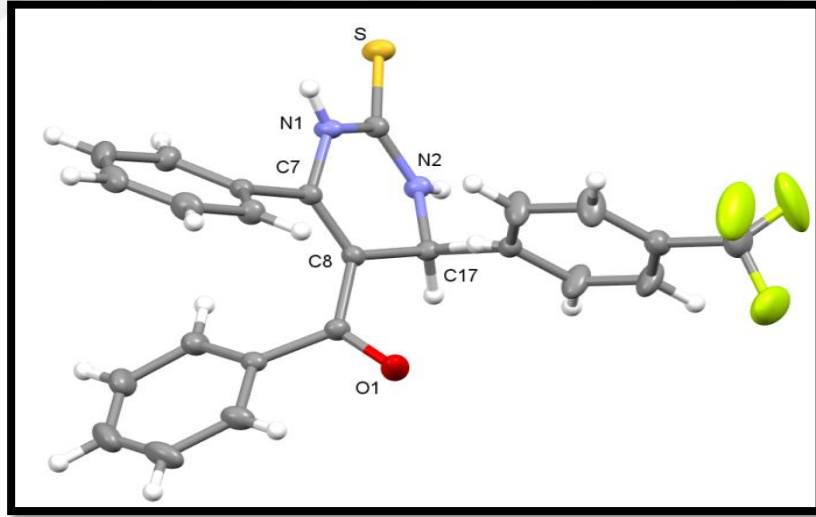
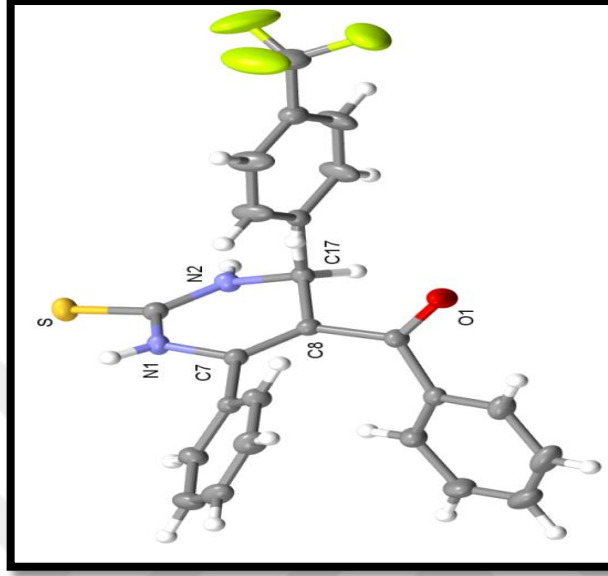
5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin %58,

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin %52,

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin %53

verimle sentezlenmiştir.

Çalışmada sentezlenen ilk pirimidin türevi 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin(A2) bileşiğidir. Bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve X-ray ile aydınlatılmıştır.

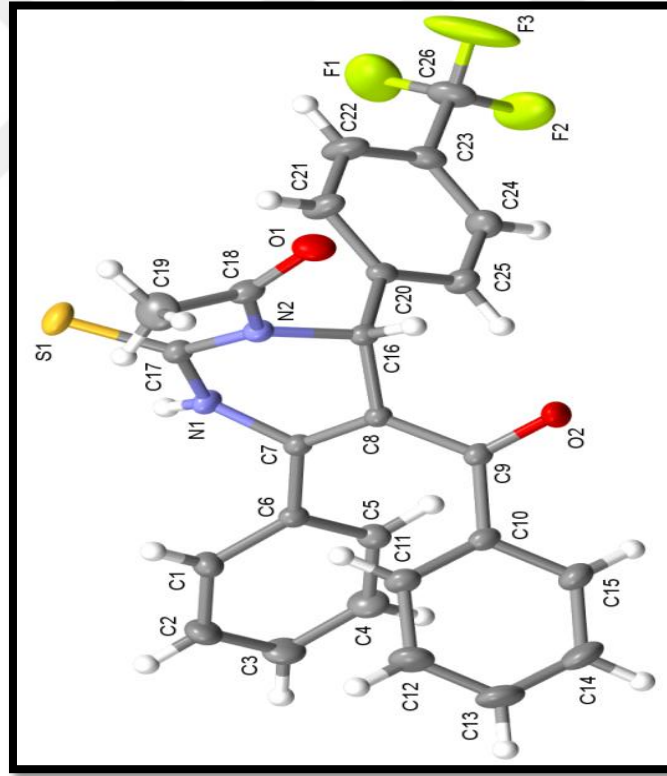


Şekil 5.4. A2 bileşiğinin X-ray analizi.

A2 bileşiğinin sentezlenmesinden sonraki adımda bileşiğin azot atomu üzerinden asetillenmesi amacıyla çalışma yapılmıştır.

Çalışmadaki amaç hem bileşiğin asetillenmesi hem de asetillenmenin hangi azot atomu üzerinden gerçekleştiğinin tespit edilebilmesidir. Yapılan sentez tepkimesinde 5-

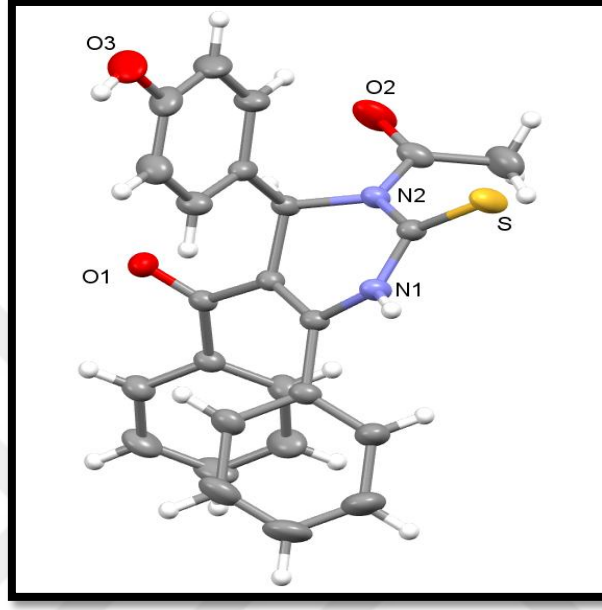
Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2) bileşiği asetillenmiş elde edilen 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A7) bileşiğinin yapısı X-ray ile analiz edilerek asetillenmenin 3 nolu azot atomu üzerinden gerçekleştiği tespit edilmiştir. Literatürde pirimidin halkası içeren bileşiklerin azot atomları üzerinden türevlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Cho ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılan çalışmada halka 1 numaralı azot üzerinden türevlendirilmiştir (Cho ve ark., 1988). Benzer bir çalışmada Kappe ve arkadaşları 1989 yılında halkayı 1 numaralı azot atomu üzerinden alkilemeyi başarmışlardır (Kappe ve ark., 1989). Yapılan tez çalışmasında bu çalışmalardan farklı olarak halka iki farklı sentez tepkimesinde de 3 numaralı azot atomu üzerinden asetillenmiştir. Bu sonuçlar 1989 yılında Atwal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaları desteklemektedir (Atwal ve ark., 1989).



Şekil 5.5. A7 bileşiğinin X-ray analizi.

Asetillenmenin hangi azot atomu üzerinden gerçekleştiğinin anlaşılabilmesi amacıyla yapılan diğer çalışmada 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiği asetillenmiş elde edilen 3-Asetil-5-benzoil-6-

fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (A8) bileşiğinde asetillenmenin aynı şekilde 3 nolu azot atomu üzerinden gerçekleştiği X-ray analizi ile tespit edilmiştir. Bu sonuçlar 2016 yılında Ergan tarafından gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarıyla paralellik arz etmektedir (Ergan, 2016).

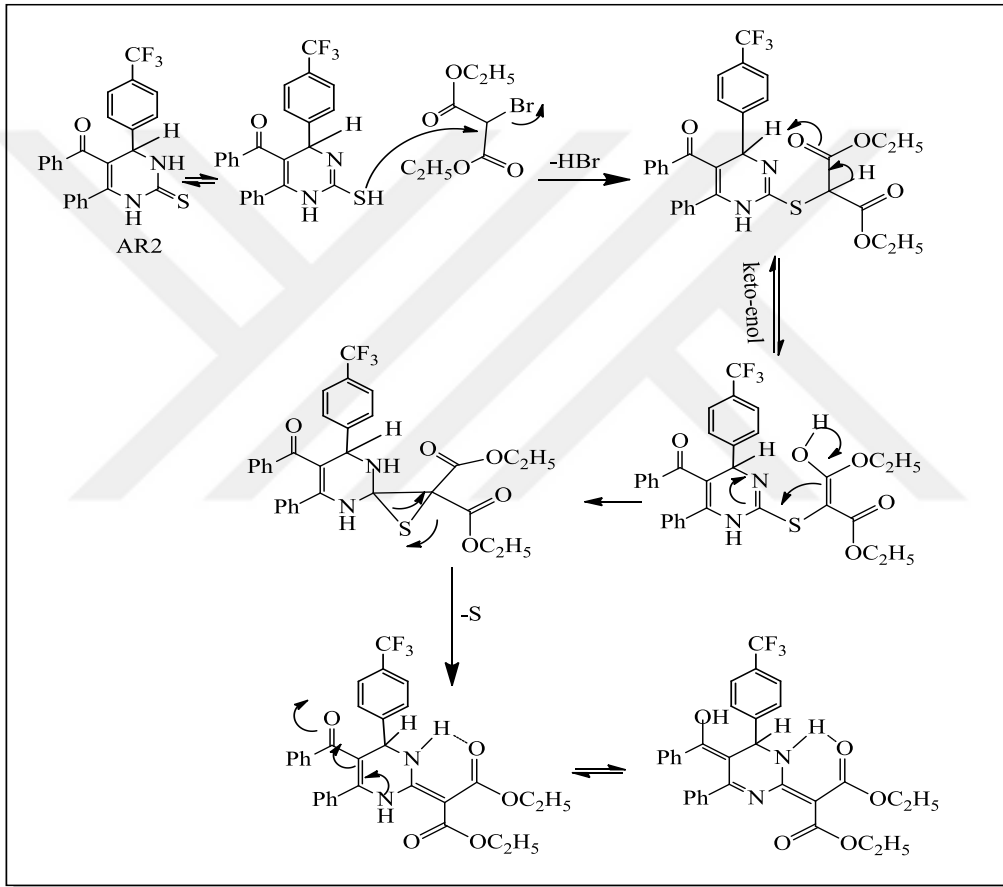


Şekil 5.6. A8 bileşiğinin X-ray analizi.

Elde edilen 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2) bileşiğinin, 5-Benzoil-4-(4-triflorometilfenil)-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-(dietil-2-en-malonat) pirimidin (A10) bileşiğine dönüştürülmesi Eschenmoser sülfid reaksiyonuna önemli bir örnektir. Literatürde sekonder veya tersiyer tiyoamitlerin elektrofilik yollarla alkillenmesi sonucu kükürdün eliminasyonu ile enaminlerin elde edildiği tepkimeler olarak tanımlanan ve Albert Eschenmoser tarafından geliştirilen bu tepkimeler sülfid daralma /sülfür çıkarma tepkimeleri olarak da bilinmektedir (Neto ve ark., 2009).

A10 bileşiğinin sentez mekanizması incelendiğinde, tepkimenin A2 bileşiğindeki karbon atomuna ikili bağla bağlı olan kükürdün, dietil 2-bromomalonat bileşiğindeki bromun bağlı olduğu ve bromun elektronegatifliği nedeniyle kısmi pozitif yükü yüklenmiş olan karbona atak yapması ile başladığı görülür. Bu bağlanma sonucunda HBr çıkışıyla birlikte meydana gelen ara ürün kararsız bir yapıya sahip olduğu için keto-enol tautomerizasyonuna uğrayarak yeni bir ara ürüne dönüşür. Son

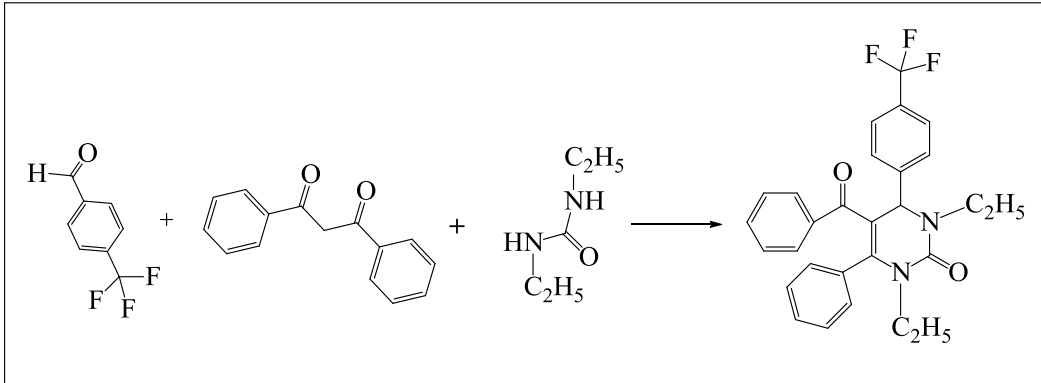
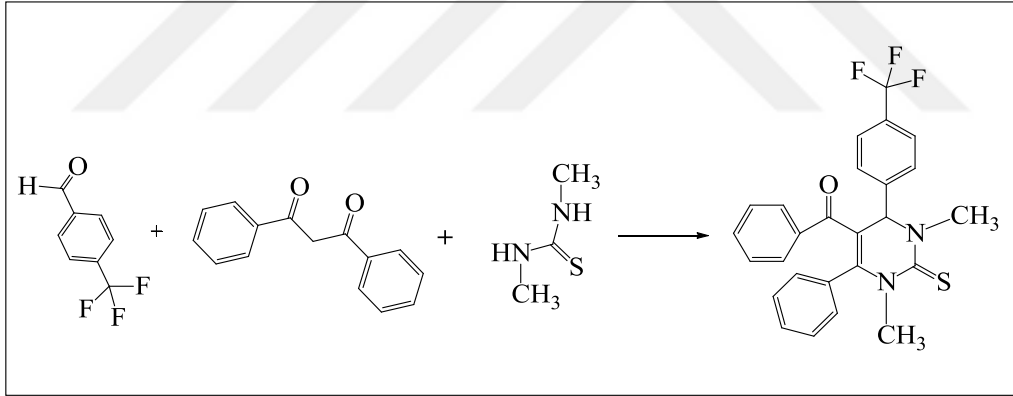
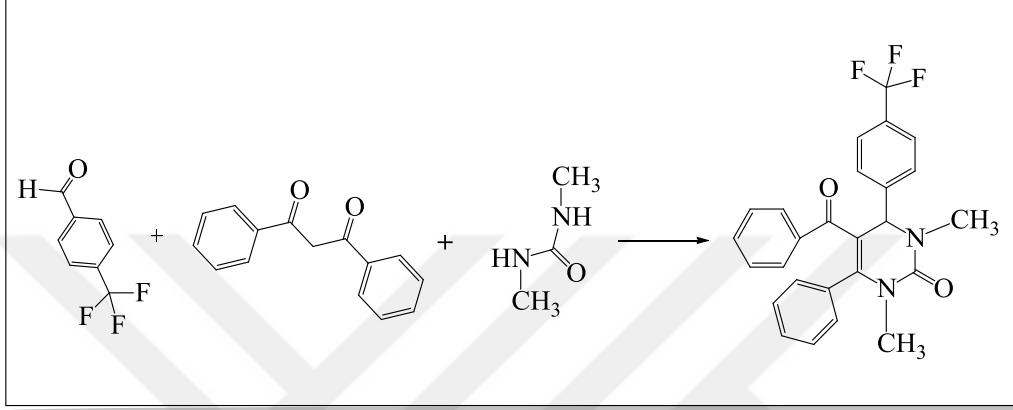
aşamada kükürdün eliminasyonu ile sonuçlanan bir yapı oluşur. Çalışmada elde edilen sonuçlar reaksiyon mekanizması açısından 2009 yılında Neto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya benzemektedir (Neto ve ark., 2009). Her iki tepkimede de karbon kükürt ikili bağı başarılı bir şekilde karbon karbon ikili bağına dönüştürülmektedir. Yapıda yeni doymamış karbon karbon bağlarının oluturulması ileri derece türevlendirme çalışmaları adına oldukça önemli bir başlangıç noktasıdır. Sentez tepkimesinin tahmin edilen mekanizması şekil 5.7’de gösterilmiştir.



Şekil 5.7. Tepkime mekanizması.

Yapılan çalışmada üre ve tiyoüre kullanıldığında farklı aldehitlerle pirimidin türevleri sentezlenmiştir. Üre ve tiyoüre yerine N,N'-disübstitüe üre veya tiyoüre kullanıldığında, denenen farklı katalizör ve ortamlara rağmen hedeflenen ürünler elde edilememiştir. Yapılan çalışma; Biginelli tepkimesi yoluyla pirimidin sentezlenmesine dönük sentez tepkimelerinde N,N'-disübstitüe tiyoüre kullanılması durumunda pirimidin türevlerinin sentezlenemediğini göstermiştir. Bu bilgi literatürdeki pirimidin sentez

çalışmalarına ait Khanina ve arkadaşları tarafından yapılan N,N'-disüstitüe üre ve tiyoüenin kullanıldığı tepkimelerin sonuçlarını teyid etmektedir (Khanina ve ark., 1986). Tez çalışmasında Khanina ve arkadaşlarının kullandığı üre ve tüyoüre türevlerinden farklı olarak N,N-dimetil üre (tiyoüre) ve N,N-dietil üre kullanılmıştır. Şekil 5.8'de gerçekleşmeyen tepkimeler gösterilmiştir.



Şekil 5.8. Gerçekleşmeyen tepkimeler.

Literatürde 2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin türevlerinin sentezlenmesi amacıyla yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Aslanoğlu tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada tiyüere yerine üre ile birlikte 4-metil benzaldehit ve 4-bromo benzaldehit kullanılarak oksopirimidin türevleri sentezlenmiştir (Aslanoğlu, 2009). Yapılan çalışmada ise Aslanoğlu'nun kullandığı aldehitlerden farklı olarak üre eşliğinde 4-triflorometilbenzaldehit kullanılarak 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A4), 4-triflorometoksibenzaldehit kullanılarak 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-okso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A5), 3,5-dimetoksibenzaldehit kullanılarak 5-benzoil-4-(3,5-dimetoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on (A6) bileşiği sentezlenmiştir. Aslanoğlu tarafından yapılan çalışmada katalizör olarak HCl kullanılmıştır (Aslanoğlu, 2009). Yapılan çalışmada ise MIL-101, MIL-101-SO₃ gibi metal organik çerçeveler kullanılmıştır. Ayrıca çalışmaların bir kısmı sulu ortamda yapılmıştır. Sentezlenen oksopirimidin türevlerine ait analiz sonuçları aşağıda verilmiştir.

A4 bileşiğinin IR spektrumunda 3209 ve 3109 cm⁻¹ gözlenen sinyaller N-H sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1616 cm⁻¹'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir. 1697 ve 1666 cm⁻¹'de gözlene sinyaller ise tautomerizasyon kaynaklı bir şekilde C=N ve C=O gruplarının varlığına işaret olarak değerlendirilebilir.

A4 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda δ=7.9 ve 6.7 ppm'de gözlenen singlet sinyal N-H protonlarına aittir. δ=6.9-7.7 ppm'de gözlenen sinyal multiplet aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. δ=5.7 ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

A4 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda 195 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 176 ppm'de C=O pikinin karbonunu temsil eder. Diğer C atomları 154.8, 145.6, 139.5, 139.4, 132.8, 132.4, 131.5, 130.4 (CF), 129.1, 128.9, 128.2, 127.9, 115.9, 115.7, 110.0 (C5), 58.5 (C4) ppm şeklinde belirlenmiştir.

A5 bileşiğinin IR spektrumunda 3217 ve 3120 cm⁻¹ gözlenen sinyaller N-H titreşim gerilme titreşim sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1562 cm⁻¹'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir.

A5 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda δ=7.9 ppm'de gözlenen singlet sinyal 1 nolu N-H protonuna, δ=6.7 ppm'de gözlenen sinyal ise halkaya bağlı 3 nolu N-H protonuna aittir. δ=6.9-7.3 ppm'de gözlenen sinyal multiplet aromatik halka

protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.6$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

A5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 195.0 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu temsil eder. Diğer C atomları 145.2, 1451.1, 138.7, 134.2, 133.2, 131.1, 131.1, 130.1, 129.0, 128.8, 128.0, 127.6 (OCF), 110.6 (C5), 77.9, 76.8, 76.1, 75.1, 56.5 (C4), 30.2 ppm şeklinde belirlenmiştir.

A6 bileşiğinin IR spektrumunda 3232 ve 3109 cm^{-1} gözlenen sinyaller N-H sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1627 cm^{-1} 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna işaret etmektedir.

A6 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\delta=8.1$ ve 6.3 ppm'de gözlenen singlet sinyal N-H protonlarına aittir. $\delta=6.6-7.3$ ppm'de gözlenen sinyal multipler aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.6$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir. $\delta=3.3$ ppm'de gözlenen sinyal ise OCH_3 protonlarından kaynaklanmaktadır.

A6 bileşiğinin ^{13}C NMR(ppm) spektrumunda 195 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 176 ppm'de C=O pikinin karbonunu temsil eder. Diğer C atomları 161.1, 151.4, 144.6, 138.7, 133.2, 131.3, 130.1, 128.9, 128.7, 128.6, 127.5, 110.8, 104.7, 99.9, 77.3, 76.7, 57.4 (C4) ppm şeklinde belirlenmiştir.

A4, A5 ve A6 bileşiklerinin IR, ^1H -NMR ve ^{13}C NMR sonuçları birbirleriyle tam bir uyum içerisindedir.

Sentezlenen oksopirimidinler ile tiyoksopirimidinlerin analiz sonuçları karşılaştırıldığında en ilginç fark ^1H -NMR spektrumunda görülmektedir. Sentez çalışmalarında tiyoüre kullanıldığında sentezlenen pirimidin türevindeki hem 1 hem de 3 numaralı azot atomuna bağlı hidrojenlerin sinyalleri aromatik bölgenin solunda çıkmaktadır. Üre kullanıldığında elde edilen pirimidin türevinde ise 1 numaralı azot atomuna bağlı hidrojenin sinyali aromatik bölgenin solunda çıkarken 3 numaralı azot atomuna bağlı hidrojen atomunun sinyali ise aromatik bölgenin sağına kaymaktadır. Tiyoüre kullanılarak elde edilen pirimidin türevlerinin analiz sonuçları aşağıda verilmiştir.

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometilfenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A2) bileşiğinin IR spektrumunda 3182 ve 3097 cm^{-1} gözlenen sinyaller N-H titreşim sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1570 cm^{-1} 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil

grubuna işaret etmektedir. 3001, 2966 cm^{-1} gözlenen sinyaller C-H, 1631 cm^{-1} 'deki sinyal C-N, 1276 cm^{-1} 'deki sinyal ise C=S varlığı şeklinde yorumlanabilir.

A2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=10.6$ ppm'de gözlenen singlet sinyal 1 nolu N-H protonuna, $\delta=9.8$ ppm'de gözlenen sinyal ise halkaya bağlı 3 nolu N-H protonuna aittir. $\delta=6.9-7.5$ ppm'de gözlenen sinyal multipler aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.3$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

A2 bileşiğinin $^{13}\text{C NMR}$ (ppm) spektrumunda 195 ppm'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonu, 175 ppm'deki sinyal ise C=S pikini temsil eder. Diğer C atomlarına ait sinyaller, 160.8, 145.8, 139.5, 139.4, 132.8, 131.5, 130.4 (CF), 129.5, 129.3, 128.8, 128.3, 127.8, 115.8, 115.6, 110.3 (C5), 56.6 ppm (C4) şeklinde gerçekleşmiştir.

5-Benzoil-6-fenil-4-(4-triflorometoksifenil)-2-tiyokso-3,4-dihidro-1*H*-pirimidin (A3) bileşiğinin IR spektrumunda 3178 ve 3105 cm^{-1} gözlenen sinyaller N-H titreşim sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1639 cm^{-1} 'deki sinyal benzoil grubuna ait karbonil grubuna, 1257 cm^{-1} 'deki sinyal ise C=S grubunun varlığına işaret etmektedir.

A3 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=10.7$ ppm'de gözlenen singlet sinyal 1 nolu N-H protonuna, $\delta=9.9$ ppm'de gözlenen sinyal ise halkaya bağlı 3 nolu N-H protonuna aittir. $\delta=6.9-7.6$ ppm'de gözlenen sinyal multipler aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.3$ ppm'de gözlenen sinyal C4-H protonunun varlığını göstermektedir.

A3 bileşiğinin $^{13}\text{C NMR}$ (ppm) spektrumunda 195 ppm'de benzoil grubuna ait karbonu, 175 ppm'de C=S pikini karbonunu temsil eder. Diğer C atomlarına ait sinyaller; 149.1, 142.4, 140.1, 138.3, 132.3, 131.7, 130.5, 128.8, 128.6, 128.3, 127.7 (OCF), 122.0, 121.3, 118.6, 111.2 (C5), 56.7 ppm (C4) şeklinde belirlenmiştir.

5.2. Biyolojik Aktivitelerin Belirlenmesi

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla 2 farklı çalışma yapılmıştır. İlk çalışmada pirimidin türevlerinin antimikrobiyal özelliklerinin belirlenebilmesi amacıyla seçilen bakteriler üzerindeki etkileri incelenmiştir. İkinci

çalışmada ise pirazol türevi bileşiğin kan hücreleri üzerindeki etkisini inceleyebilmek amacıyla invitro sitotoksosite testleri yapılmıştır.

5.2.1. Antimikrobiyal çalışma

Çalışmada sentezlenen pirimidin türevlerinin antimikrobiyal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla 2010 yılında Mercan (Mercan, 2010) tarafından gerçekleştirilen *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* ve *Staphylococcus aureus* etkenlerinin kullanıldığı çalışmadan farklı olarak benzer özellikteki *Lactococcus garvieae* ve *Streptomyces humidis* etkenleri kullanılmıştır. Bakteriler Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde kültüre alınmış izolatlardan kullanılmıştır. İzolatların re-izolasyonu amacıyla TSA ve BA besiyerlerinde 37 °C’de 24 saat inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Gelişen bakterilerin gram boyama, katalaz ve oksidaz testleri yapılmıştır. Ardından, bakteriyel etkenler antibiyogram testinde kullanılmak üzere TSB besiyerinde 37 °C’de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Taze kültür olarak gelişen bakteriler antimikrobiyal testlerde kullanılmıştır.

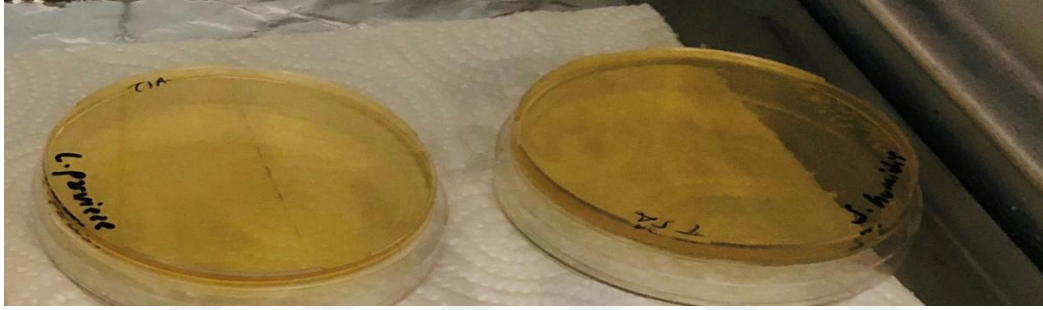
Çalışmada sentezlenen maddeler ilk olarak %5’lik DMSO içerisinde QIACUBE cihazı içerisinde yer alan hot plate (shaker özellikli) ile 21-37 ve 45 °C’lerde 30 dk çözülmeye bırakılmıştır. Ardından %13’lük DMSO içerisinde aynı işlem antibiyogramda farklı sonuçlar elde edebilmek adına tekerrür olarak gerçekleştirilmiştir. Maddelerin homojen hale gelmesinin ardından 25 µg/mL oranında toplam hacim 1 ml olarak ayarlanmıştır. Bu stok solüsyonlardan boş antibiyotik disklerine 15 ul katılarak MHA besiyerine simetrik olarak yerleştirilmişlerdir.

Antibiyogram testi için MHA besiyeri kullanılmıştır. Hazırlanan besiyer 121 °C’de 1.5 ATM’da 15dk steril edildikten sonra 42 °C’ye kadar soğutulmuştur. Ardından Steril petri kutularına 25’er ml dökülmüştür. Besiyerlerinin kuruması için 20 dk beklenmiştir. Besiyerinin yüzeyinde ve kapakta oluşan buharlaşmayı engellemek amacıyla öncesinde boş olarak kuru sterilize edilmiş etüvde 37 °C’de 25 dk yarı açık kurumaya bırakılmıştır. Besiyerinin hazırlanmasının ardından önceden TBS besiyerinde hazırlanmış bakteri izolatları 600 nm dalga boyunda 0,6 OD değerine spektrofotometrik olarak ayarlanmıştır. Bakteri süspansiyonu 100 ul besiyerine dökülerek drigaski spatülü ile besiyerine yayılmıştır. Sentezlenen pirimidin türevleri antibiyotik disklerine 15 ul

olarak emdirilmesinin ardından besiyerine simetrik olarak yerleştirilmiştir. Petriler 37 °C’de 24 saat inkübe edilmişlerdir.

Çalışmada sentezlenen maddelerin antimikrobiyal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla inkübasyon periyodunun ardından besiyerinde gelişen zone çapları mm olarak hesaplanıp rutinde kullanılan antibiyotikler ile kıyaslaması gerçekleştirilmiştir

Antimikrobiyal testler amacıyla kullanılan *L. garvieae* ve *S. humidis* etkenlerinin gelişimi amacıyla TSA besiyerli hazırlanmış ve steril ortamda kurutulmuştur. Besiyerleri aynı gün içerisinde bakteri ekimi gerçekleştirilerek kullanılmıştır. Hazırlanan besiyerlerinden bazılarının görüntüsü aşağıdaki gibidir.



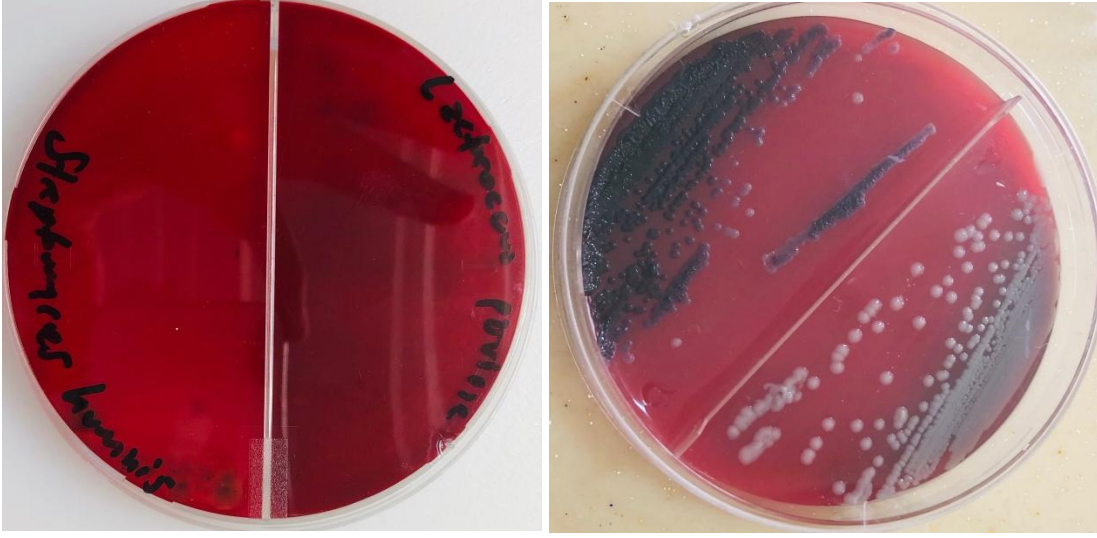
Şekil 5.9. Hazırlanan besiyerler.

Besiyeri ortamında geliştirilen bakteriyel etkenlerin bazı mikrobiyolojik test sonuçları aşağıda verilmiştir. Elde edilen sonuçlar dahilinde izole edilen bakterilerin istenilen özelliklere sahip oldukları belirlenmiştir.

Çizelge 5.1. Bakterilerin özellikleri

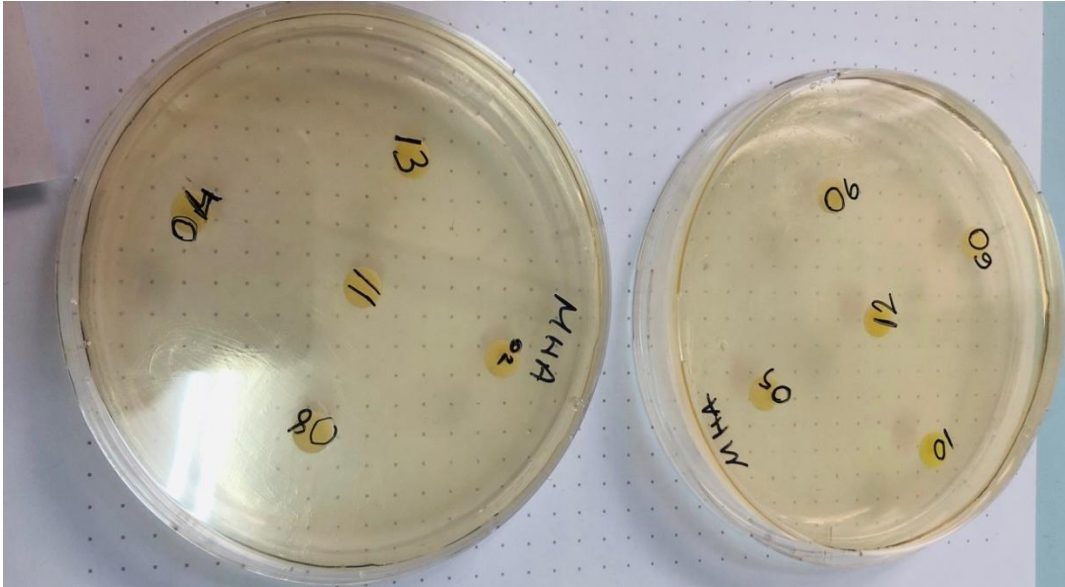
Etken	Gram Boyama	Katalaz	Oksidaz
<i>L. garvieae</i>	+	-	-
<i>S. humidis</i>	+	+	-

Çalışmada kullanılacak bakteriler MHA besiyerinde kullanılmak amacıyla katı besiyerinde (BA) tekrar geliştirilmişlerdir. Gelişen bakterilerin koloni morfolojisinin *L. garvieae* ve *S. humidis* özelliklerini taşıdığı görülmüştür.



Şekil 5.10. Gelişen bakteri kolonisi.

Antimikrobiyal test için MHA besiyerine bakterilerin ekimleri drigaski spatülü ile gerçekleştirilmiştir. Ardından 25 µg/mL oranında etken madde taşıyan toplam 15ul sıvı hacimli antibiyotik diskleri MHA besiyerine yerleştirilmiştir.



Şekil 5.11. Etken maddelerin bakteri ortamına yerleştirilmesi.

Antimikrobiyal test sonucunda çalışmada kullanılan pirimidin türevlerinin *L. garvieae* ve *S. humidis* etkenleri için zone alanı oluşturduğu fakat bu alanın istenilen seviyede olmadığı belirlenmiştir.

5.2.2. İnvitro sitotoksik çalışma

3,5-difenil-1-H-pirazolün invitro sitotoksik etkilerini değerlendirmek için MTT ve LDH salım deneyleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar hücre yapısı ve hücre zarının dış etkenlere karşı oldukça duyarlı olduğunu ve her türlü yabancı madde ve dış etkenden etkilenme özelliğine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Sentezlenen yeni bir maddenin biyolojik ve farmakolojik özelliklerinin tespit edilebilmesi için hücre üzerindeki toksik ya da non-toksik etkisinin incelenmesi gerekir. İnvitro sitotoksisite incelemeleri, ilaç etken maddesi olduğu düşünülen veya toksik kapasite ve özelliği araştırılan maddelerin belirlenebilmesi amacıyla hücre yapısında gerçekleştirilen ölçüm testleridir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada temel hedef sentezlenen yeni bileşiklerin hücre yapısı ve hücre organelleri üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerini belirleyebilmektir.

Sitotoksik terimi kelime anlamı itibariyle hücre ölümüne veya hücre parçalanmasına sebep olan faktör anlamında kullanılır. Sitotoksisite testleri, incelenen maddenin sitotoksik özeliğinin ve kapasitesinin belirlenmesi amacıyla yapılır. Bu alanda yapılan çalışmalarda temel amaç vücut için zararlı hale gelmiş hücrelerin sağlıklı hücrelere hiçbir zarar vermeden yok edilebilmesine yardımcı olacak maddelerin keşfidir.

Farklı özelliklere ve hassasiyetlere sahip oldukça fazla sitotoksisite testi bulunmakla birlikte bu çalışmada, MTT ve LDH testi kullanılmıştır. Belirteç olarak 3-(4,5-dimetiltiyazol- 2-il)-2,5-difeniltetrazolyum-bromürün kullanıldığı testlere MTT testleri denir. LDH testlerinde ise hücreden ortama bırakılan laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesi belirlenir.

Yapılan çalışmada kültürlenmiş insan kan hücreleri, 48 saat boyunca çeşitli konsantrasyonlarda sentezlenen 3,5-difenil-1 H-pirazol ile muamele edilmiştir. Elde edilen sonuçlar 3,5-difenil-1 H-pirazolün, test edilen tüm konsantrasyonlarda sitotoksik potansiyellere sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuç ileri aşama çalışmaları adına ümit verici bir sonuçtur.

Çizelge 5.2. İncelenen maddenin sitotoksik özellikleri

Konsantrasyon (mg/L)	MTT (Hücre canlılığı%)	LDH salınımı (%)	TAC	TOS
Kontrol (-)	100e	100a	6.2±0.7 ^d	11.6±2.3 ^a
Kontrol (+)	40.3±5.9 ^a	245.4±25.8 ^e	12.5±1.5 ^e	39.1±3.2 ^d
10 mg/L	80.8±7.2 ^d	145.5±18.2 ^b	5.9±0.7 ^d	12.1±2.8 ^a
25 mg/L	70.4±6.8 ^c	151.3±16.5 ^b	5.2± 0.8 ^c	13.6±2.4 ^b
50 mg/L	70.9±7.0 ^c	164.8±17.0 ^c	5.0±0.5 ^c	14.7±2.8 ^b
100 mg/L	68.4±6.2 ^c	174.5±19.2 ^{cd}	4.6±0.7 ^b	16.3±3.1 ^b
200 mg/L	55.8±6.4 ^b	189.2±17.6 ^d	4.1±0.8 ^{ab}	19.4±2.9 ^{bc}
400 mg/L	39.8±4.9 ^a	193.1±16.3 ^d	3.8±0.8 ^a	26.1±3.0 ^c

KAYNAKLAR

- Adib, M., Ziyadi, H., Bijanzadeh, Zhu, L., 2007. A new, onepot, three-component Synthesis of 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidines, 4*H*pyrimido[1,2-*a*]pyrimidines and 4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidines. *Tetrahedron*, **63**: 11135-11140.
- Aghayan-Mirza, M., Moradi, A., Bolourtchion M., 2011. Cheap and efficient Protocol for the Synthesis of Tetrahydroguinazolinone, Dihydro pyrimidinone and Pyrimidinone and Pyrimidinone Derivatives. *Synth. Commun.*, **40**: 8-20.
- Akagündüz, Ö., 2008. *Pirimidin İki Veya Üç Halkalı Türevlerinin Yeni Yöntemlerinin Araştırılması* (doktora tezi). AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Akbarı, A. Mirjalılı, B. F., 2016. Nano-tio₂: An Efficient and Reusable Catalyst For The Synthesis of 1,3,5-substituted Pyrazoles. *Revue Roumaine de Chimie*, **61**(2):119-123.
- Akyüz, İ., 2010. *Anti-Hiv Etkili Hept, Tibo, Tiyazolidin Ve Dabo Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Metodu Kullanılarak Yeni Bir 4d-Qsar Yöntemi İle Aktif Gruplarının Belirlenmesi* (doktora tezi). EÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Altenbach, R., Adair, R., Bettencourt, M. B., 2008. Structure Activity Studies on a Series of a 2-Aminopyrimidine-Containing Histamine H receptor Ligands. *J. Med. Chem.*, **51**(20): 6571-6580.
- Amin, K. M, Kamel M. M., Anwar, M. M., Khedr, M., Syam, Y. M., 2010. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel series of spiro [12*H*, 3*H*] guinazoline-2,1-cyclohexan]-4(1*H*)-one derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**: 2117-2131.
- Angier, B. R., Curran, V.W., 1961. Alkylolation of 2-Amino-4-hydroxypyrimidines with Acrylonitrile and with Dimethyl Sulfate: Two Pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinedions. *J. Org. Chem.*, **26** (6): 1891-1895.
- Ashby, J. Griffiths D., 1975. Some Base-catalysed Ring Expansion and Ring Expansion-Ring Contraction Reactions of Ethyl 4-Chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6- methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate. *J. Chem. Soc./ Perkin Trans, I*: 657-662.
- Asinger, F., Offermanns, H., Köhler, H.D., 1967. Ketonisomerisierung Mit Schwefel und Amenen Unter Milden Bedingungen. *Tetrahedron Letters*, **8** (7): 631-635.
- Aslanoğlu, F., 2007. *Kondenzasyon Reaksiyonları ile 4-arildihidropirimidin Türevinin Sentezi ve İleri Kademe Reaksiyonlarının Araştırılması* (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Aswin, K., Sheik Mansoor, S., Logaiya, K., Sudhan, P.N., 2014. Triphenylphosphine: An efficient catalyst for the synthesis of 4,6-diphenyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thione under thermal conditions. *Science*, **26**: 141-148.
- Atwal, K., Rovynak G., O'Reilly B., Schwartz J., 1989. Substituted 1,4-Dihydropyrimidines. 3. Synthesis of Selectively Functionalized 2-Hetero-1,4-dihydropyrimidines. *J. Org. Chem.*, **54**: 5898-5907.
- Atwal, K. S., Rovynak, G. C., Schwartz, J., Moreland, S., Hedberg, A., Gougoutas, J. Z., Malley, M. F., Floyd, D. M., 1990. Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers: 2- Heterosubstituted 4-Aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-

- pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Patent Mimics of Dihydropyridines. *J. Med. Chem.*, **33**: 1510-1515.
- Azizian, J., Mohammadzadeh, M.R., 2006. Reactions of 6-Aminouracils: The First Simple, Fast and Highly Efficient Synthesis of bis(6-Aminopyrimidonyl)methanes (BAPMs) Using Thermal or Microwave-Assisted Solvent-Free Methods. *Synthetic Communications*, **36**: 3631-3638.
- Bagley, M.C., Hughes, D.D., Lubinu, M.C., Merritt, E.A., Taylor, P.H., Tomkinson, N.C.O., 2004. Microwave-Assisted Synthesis of Pyrimidine Libraries. *QSAR & Combinatorial Science*, **23**: 859-867.
- Behvandi, A., Safekordi, A.A., Khorasheh, F., 2017. Removal of benzoic acid from industrial wastewater using metal organic frameworks: equilibrium, kinetic and thermodynamic study. *Journal of Porous Materials*, **24**: 165-178.
- Berger, J., Flippin, L.A., Greenhouse, R., Jaime-Figuero, S., Liu, Y., Miller, A. K., Putman, D. G., Weinhardt, K. K., Zhao, S., 1999. *US*, **5**: 958-934.
- Bernier, J. L., Henichart, J. P., Warin, V. and Baert, F. 1980. Synthesis and Structure-Activity Relationship of a Pyrimido[4,5-d]pyrimidine Derivative with Antidepressant Activity. *J. Pharmaceutical Sci.*, **11**: 1343-1345.
- Beryamin, W.A., 1968. Inc. *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. 308.
- Blanita, G., Streza, M., Lazar, M.D., Lupu, D., 2017. Kinetics of hydrogen adsorption in MIL-101 single pellets. *International Journal Of Hydrogen Energy*, **42**: 3064-3077.
- Blicke, F.F., Godt, H.C., 1954. Reactions of 1,3-Dimethyl-5,6-diaminouracil. *Journal of the American Chemical Society*, **76**: 2798-2800.
- Bolte, M.L., Crow, W. L., Yoshida, S., 1982. Plant growth regulators in eucalyptus grandis. IV synthetic approaches to G-regulator analogues. *Aust. J. Chem.*, **35**: 1411-1419.
- Brugnatelli, L., 1818. Giornale di fisica, chimica, et storia naturale (Pavia) decada seconda. I, 117; Brugnatelli, L., 1818. *Ann. Chim*, **8**: 201.
- Campaigne, E., Ellis, R. L., 1970. Novel amination reaction of dihydrofurano[2,3-d]pyrimidines (1). *Heterocycles*, **7**: 43-49.
- Cavicchioli, M., Sixdenier, E., Derrey, A., Bouyssi, D., Balme, G., 1997. Three Partners For a One Pot Palladium-mediated Synthesis of Various Tetrahydrofurans. *Tetrahedron Letters*, **38** (10): 1763-1766.
- Charles, C. P., Nelson, J. L., Robert, L. W., 1945. The Bromination of 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidine. *J.Org.Chem.*, **10**: 327-332.
- Chen, Q., Zhu, X.L., Jiang, L.L., Liu, Z.M., Yang, G.F., 2008. Synthesis, antifungal activity and CoMFA analysis of novel 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**: 595-603.
- Cho, H., Takeuchi, Y., Ueda, M., Mizuno, A., 1988. Regioselective Synthesis of N-Substituted Dihydropyrimidin-2(1H) or (3H)-one. *Tetrahedron Letters*, **29**: 5405-5408.
- Dai, Y., Cao, M., Zhuang, M., Xio, S., Tu, S., Rang L., 2011. Biginelli-Like cyclocondensation Reaction: Efficient Synthesis of 4,6-Diarylpyrimidine-2(1H)-one under Solvent-Free Condensations. *Synth. Commun.*, **41**: 3039-3044.
- Danel K., Pedersen E. B., Nielsen C., 1998. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro-7H-Thiazolo[3,2-a]Pyrimidin-7-Ones. *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**: 191-198.

- De Clercq, E., 2003. Highly Potent and Selective Inhibition of Varicella-Zoster Virus Replication by Bicyclic Furo[2,3-*d*]Pyrimidine Nucleoside Analogues. *Medicinal Research Reviews*, **23**: 253-274.
- Desai, N. D., 2006. Synthesis of Fused Tetrazolo [1,5-*c*] pyrrolo [3,2-*e*] pyrimidines and Their Reductive Conversion to new 4-Aminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. *Synth. Commun.*, **36**: 2169-2182 .
- Deshmukh, M. B., Salunkhe, S.M., Patil, D.R., Anbhule, P.V., 2009. A Novel and Efficient One Step Synthesis of 2-Amino-5-cyano-6-hydroxy-4- arypyrimidines and Their Anti-bacterial Activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**: 2651-2654.
- Devi, I., Bhuyan, P.J., 2005. An expedient method for the synthesis of 6-substituted) uracils under microwave irradiation in a solvent-free medium. *Tetrahedron Letters*, **46**: 5727-5729.
- Dhawan, R., Arndtsen, B.A., 2003. Palladium Catalyzed Coupling of Imines, Carbon Monoxide, Acid Chloride and Alkynes: A New Multicomponent Route to Pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**: 1474.
- Dinakaran, V. S., Divya, J., Mathew, J. E., 2012. Synthesis and biological evaluation of novel pyrimidine-2(1*H*)-ones/thiones as potent anti-inflammatory and anticancer agents. *Med. Chem. Res.*, **21** (2012): 3598-3606.
- Diñçsönmez, A. 2004. *Yeni Pirimido [1,2-*a*] Pirimidinlerin Sentezi ve Reaksiyonları* (yüksek lisans tezi). AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Dömling, A., Ugi, I., 2000. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **39**(18): 3169-3210.
- Dömling, A., 2000. Discovery of New Isocyanide-based Multi-component Reactions. *Current Opinion in Chemical Biology*, **4**: 318-323.
- Dömling, A., Ugi, I., Herdtweck, E., 1998. MCR IV: The Seven-component Reaction. *Acta Chem. Scand.*, **52**: 107-113.
- Dömling, A., Ugi, I., 1993. The Seven-component Reaction. *Angew. Chem.*, **32**: 563-564.
- Dymicky, M., Caldwell, T. W., 1962. The synthesis of Some Substituted Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidines. *J. Org. Chem.* **27** (12): 4211-4215.
- Ergan, E., 2016. *Stereomerkeze Sahip Çeşitli Pirimidin Bileşiklerinin Multikomponent Reaksiyon Yöntemi İle Sentezi ve İleri Kademe Reaksiyonlarının Araştırılması* (doktora tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Ekinci, E. K., 2017. Yeni Nesil MIL-101 Malzemesi Sentez ve Karakterizasyon Çalışmaları. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* **5** (4): 179-185.
- Eynde, V. J. J., Hecq, N., Kataeva, O., Kappe, O. C., 2001. Microwave-mediated Regioselective Synthesis of Novel Pyrimido[1,2-*a*]pyrimidines under Solvent-free Conditions. *Tetrahedron*, **57**: 1785-1791.
- Folkers, K., 1934. Hydrogenation of Cyclic Ureides under Elevated Temperatures and Pressures. I. 2- Keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* **56**: 1180-1185.
- Frankland, E., Kolbe, H., Liebigs, J., 1848. Synthesis and Reactions. *Ann. Chem.* **65**: 269 –287.
- Gangjee, A., Devraj, R., McGuire, J. J., Kisliuk R. L., 1995. Effect of bridge region variation on antifolate and antitumor activity of classical 5-substituted 2,4-diaminofuro[2,3-*d*]pyrimidines. *J. Med. Chem.*, **38**: 3798-3805.

- Gangjee, A., Devraj, R., McGuire, J. J., Kisliuk, R. L., Queener, S. F., Barrows, L. R., 1994. Classical and nonclassical furo[2,3-d]pyrimidines as novel antifolates: synthesis and biological activities. *J. Med. Chem.*, **37**: 1169-1176.
- Gangjee, A., Jain, H. D., Phan J., Guo, X. Queener, S. F., Kisliuk R. L., 2010. 2,4-Diamino-5-methyl-6-substituted arylthio-furo[2,3-d]pyrimidines as novel classical and nonclassical antifolates as potential dual thymidylate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **18**: 953-961.
- Ghorab, M. M., 2000. New biologically active N-(tetrahydrobenzothineo-pyrimidin-4-yl)-amino acids, thiourethane, sulfonamides and related compounds. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **165**: 221-235.
- Gül, Ü., Şahin, M., Tekakça, E., 1994. Kollajen Pet, Hidrofilik Poliüretan Sargı, % 1 Silver Sülfadiazin Krem ve Gazlı Bezin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. *Journal of Dermatology*, **4** (1): 15-20.
- Hantzsch, A., 1881. Condensationprodukte aus aldehydammoniak und ketonartigen verbindungen, *Chemische Berichte*, **14**(2): 1637-1638.
- Hellmann, H., Opitz, G., 1960. *Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim.
- Hepner, B., Frenkenberg, S., 1932. Untersuchungen über *N-N'*-substituierte pyrimidin und purin derivate. *Helvetica Chem. Acta*, **15**: 350-356.
- Herrera A., Alvarez R. M., Ramiro P., Almy J., Molero D., Sanchez, A., 2006. A New Synthetic Route to Polyalkoxypyrimidines Based on the Reaction of Esters and Methyl Thiocyanate. *Eur. J. Org. Chem.*, **90** (2006): 3332-3337.
- Hong, D-Y., Hwang Y.K., Serre, C., Fe' Rey, G., Chang, J. S., 2009. Porous Chromium Terephthalate MIL- 101 with Coordinatively Unsaturated Sites: Surface Functionalization, Encapsulation, Sorption and Catalysis. *Advanced Functional Materials*, **19**: 1537-1552.
- Hurd, D. C., Hayao, S., 1955. Reaction of Propiolactone with Heterocyclic Amines. *J. Am. Chem. Soc.*, **77** (1): 117-121.
- Itoh, T., Ishikawa, I., 1989. Improved Procedures for the Syntheses of Pyrido- and Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines, and Ribosides Thereof. *Chem. Pharm. Bull.*, **37** (12): 3184-3190.
- İkizler, A., 1996. *Heterohalkalı Bileşikler*. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen- Edb. Fak. Yayınları II. Baskı, Trabzon, 87-91.
- Jani, M. K., Undavia, N. K., Trivedi, P. B., 1990. Synthesis of some Tetrahydropyrimidines. *J. Ind. Chem. Soc.* **67**: 847-848.
- Jones, M. E., 1980. Pyrimidine Nucleotide Biosynthesis in Animals: Genes, Enzymes, and Regulation of UMP Biosynthesis. *Annu. Rev. Biochem.*, **49** (1980): 253-279.
- Joule, J. A., Mills, K., 2012. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. John Wiley & Sons, United Kingdom.
- Joullie, M. M., Semple, J.E., Wang P.C., Lysenko, Z., 1980. Total Synthesis of (+)-Furanomycin and Stereoisomers. *Journal of American Chemical Society*, **102**: 7505.
- Kadis, V., Stradins, J., Khanina, E. L., Duburs, G., Muceniece, D., 1985. Electrochemical Oxidation of Hydrogenated 2- Pyrimidones at a Graphite Electrode. *Khim. Heterotsikl. Soedin.*, **102**: 117-121.
- Kappe, C. O., Roschger, P., 1989. Synthesis and Reactions of "Biginelli Compounds". Part I. *J. Heterocyclic Chem.*, **26**: 55-64.

- Kappe, C. O., Uray, G., Roschger, P., Lindner, W., Kratky, C., Keller, W., 1992. Synthesis and Reactions of Biginelli Compounds- 5. Facile Preparation and Resolution of a Stable 5-Dihydropyrimidinecarboxylic Acid. *Tetrahedron* **48**: 5473-5480.
- Kawahara, N., Nakajima, T., Itoh, T., Ogura, H., 1985. Simple synthesis of 1,3-dialkylpyrolo- and furopyrimidines. *Chem. Pharm. Bull.*, **33** (11): 4740-4748.
- Khanina, E. L., Duburs, G., 1982. Oxidation of Some Derivatives of Tetrahydropyrimidine-5-carboxylic Acid by Selenium Dioxide. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **97**: 535-538.
- Khanina, E. L., Liepin'sh, E. E., Mutsenietse, D. Kh., Duburs, G., 1987. Reaction of 1-Methyl-2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidines with Phosphorus Pentachloride and Phosphorus Oxychloride. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **108**: 668-671.
- Khanina, E. L., Mucenice, D., Kadysh, V.P., Duburs, G., 1986. Synthesis and Properties of Derivatives of 1,4-Dihydro-5-pyrimidinecarboxylic Acid. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **107**: 1223-1227.
- Koentjopoulou, P. S., 1986. Synthesis of Some New Pyrimido[1,6-a]pyrimidines. Isolation of Stable Covalent Hydrated Pyrimido[1,6-a]pyrimidines. *J. Heterocyclic Chem.*, **23**: 1063-1065.
- Lagoja, I.M., 2005. Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds. *Chem. and Biodiver.*, **2**: 1-50.
- Lam, B. L., Pridgen, L. N., 1986. An acid-catalyzed hydroxyalkylation of uracil: A facile synthesis of 5-(arylhydroxymethyl)uracils. *J. Org. Chem.*, **51**: 2592-2594.
- Lee, Y. R., Kim, J., Ahn, W.S., 2013. Synthesis of metal-organic frameworks, Department of Chemistry and Chemical Engineering. *Korean Journal of Chemical Engineering*, **309**: 1667-1630.
- Liu, Z., Li, D., Li, S., Bai, D., He, X., Hu, Y., 2007. Synthesis of novel 5,6-substituted furo[2,3-d]pyrimidines via Pd-catalyzed cyclization of alkynylpyrimidinols with aryl iodides. *Tetrahedron*, **63**: 1931-1936.
- Lobo, G., Charris, J., Valderrama, M., Romero, J., Castelli, C., Taddei, A., 2010. 4,6-Diamino-5-(4-methylbenzylidene)pyrimidin-2(5H)-one. *Molbank* **208**: 1447-1530.
- Luo, G., Chen, L., Poindexter G. S., 2002. Microwave-assisted synthesis of aminopyrimidines. *Tetrahedron Letters*, **43**: 5739-5742.
- Maeda, Y., Nakano, M., Sato, H., Miyazaki, Y., Schweiker, L.S., Truesdale, J.L., Truesdale, A.T., 2004. 4-Acylamino-6-arylfuro[2,3-d]pyrimidines: potent and selective glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 3907-3911.
- Maggiolo, A., Phillips, P. A., 1951. The Reaction of Alkylamines with Chloroheterocyclic Compounds. *J. Org. Chem.*, **16** (3): 376-382.
- Mannich, C., Krösche, W., 1912. Ueber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin, *Archiv der Pharmazie*, **250**: 647-667.
- Mansuri, M. M., Martin J. C., 1987. Chapter 15 Antiviral Agents. *Annu. Rep. Med. Chem.*, **22** (1987): 147-157.
- Masevicius, V., Petraityte, G., Tumkevicius, S., 2009. Reaction of 2-alkylthio-6-aminopyrimidin-4(3H)-ones with ethyl bromopyruvate. Synthesis of furo[2,3-d]pyrimidine and furo[3,2-e]-imidazo[1,2-c]-pyrimidine carboxylates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **45** (3): 357-360.

- Matsumoto, J., Sogo, H., Minami, S., 1980. Synthesis and Covalent Hydration of 4H-Pyrimido[1,6-a]pyrimidines. *Chem. Pharm. Bull.*, **28** (7): 2148-2153.
- Matsumoto, N., Takahashi, M., 2005. Synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4- diones by sunlight photolysis of *N*-(5-vinyluracil6-yl)sulfilimines. *Tetrahedron Letters*, **46**: 5551-5554.
- Mercan, S., 2010. *Bazı Yeni Pirimidin ve Piridin Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi* (yüksek lisans tezi). GÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Minnemeyer, H.J., Egger, J.A., Holland, J.F., Treckelmann, H., 1961. The synthesis of 5-allyluracil and the pyrimidine claisen rearrangement. Contribution from the department of chemistry of the university of buffalo and medicine and a service, rosewell park. *Memorial Institute*, 4425.
- Neto, B.A.D., Lapis, A.A.M., Bernd, A.B., Russowsky, D., 2009. Studies on the Eschenmoser coupling reaction and insights on its mechanism. Application in the synthesis of Norallosedamine and other alkaloids. *Tetrahedron*, **65**: 2484-2496.
- Nishiwaki, N., Ogihara, T., Toshiko, T., Tamura, M., Arigo, M., 2004. New Synthetic Equivalent of Nitromalonaldehyde Treatable in Organic Media. *J.Org.Chem.*, **69** (24): 8382-8386.
- Papesch, V., Schroeder, E.F., 1951. Synthesis of 1-Mono and 1,3-di-substituted 6-amino uracils. Diuretic activity. *Journal of Organic Chemistry*, **65**: 1879-1890.
- Park, E. Y., Hasan, Z., Ahmed, I., Jung, S. H., 2014. Preparation of aComposite of Sulfated Zirconia/Metal Organic Framework and its Application in Esterification Reaction. *Bull. Korean Chemical Society*, **35**: 1659-1664.
- Passerini, M., 1921. Isonitriles. II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids. *Gazz. Chim. Ital.*, **51**: 181-189.
- Pendergast, W., Hall, R. W., 1986. Synthesis of Some 7-Substituted-2,4,8-(1H,3H,7H)pyrimido[5,4-d]pyrimidinetriones. *J. Heterocyclic Chem.*, **23**: 1411-1413.
- Pfleiderer, W., Sagi, F., Grözinger, L., 1966. Über die Umsetzungen von 4-Aminopyrimidinen mit Aldehyden. Untersuchungen in der Pyrimidinreihe. *Arkivoc*, **65**: 3530-3538.
- Quiroga, J., 2008. Microwave-assisted Synthesis of Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines from 2-Amino-4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde Under Solvent-free Conditions. *Tetrahedron*, **49**: 3257-3259.
- Rakhimov, A. I., Titova, E.S., 2007. Synthesis of 2-alkyl(aralkyl)sulfanyl-6-methylpyrimidin-4(3H)-ones and 4-Alkyl(aralkyl)oxy-2-alkyl(aralkyl)sulfanyl-6-methylpyrimidines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **43** (1): 96-102.
- Read, M. L., Braendvang, M., Miranda, P.O., Gundersen, L., 2010. Synthesis and biological evaluation of pyrimidine analogs of antimycobacterial purines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**: 3885-3897.
- Reddy, S. C., Nagaraj, A., 2007. Knoevenagel condensation of α,β -unsaturated aromatic aldehydes with barbituric acid under non-catalytic and solvent-free condition. *Chinese Chemical Letters*, **18**: 1431-1435.
- Roblin, O. R., Williams, H. J., 1940. Chemotherapy. II. Some Sulfanilamido Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **62** (8): 2002-2005.
- Rose, L. F., Tuey, P. A., 1946. P-Aminobenzenesulphonamide derivatives of Pyrimidine as Antibacterial Agents. *J. Chem. Soc.*, 81-84.

- Ryabukhin, S.V., Plaskon A.S., Volochnyuk D.M., Shivanyuk A.N., Tolmachev A.A., 2007. One-pot Synthesis of 2,3-Dihydro-1H-benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, **72**: 7417-7419.
- Sabnis, R.W., Rangnekar, D.W., Sonawane, N.D., 1999. 2-Aminothiophenes by The Gewald Reaction. *J. Heterocyclic Chem.*, **36** (2): 333-345.
- Salman, A. A., Naji T. S. and Mohammed F. I., 2013. Synthesis, Characterization and Cytotoxic Activity of Some Pyrimidine Derivatives. *Journal of AL-Nahrain University*, **16**: 84-92.
- Sarıkaya, A., 2008. *Pirimidinlerin Bazı Aldehit ve Ketonlarla Kondenzasyon ve Halkalaşma Reaksiyonlarının Araştırılması* (yüksek lisans tezi). AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Shaker, R. M., 2006. Synthesis of new furo[2,3-*d*]pyrimidines and furo[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines. *Arkivoc*, **14**: 68-77.
- Shangvi, S. Y., Larson, B. S., Matsumoto, S. S., Nord, L. D., 1989. Antitumor and Antiviral Activity of Synthetic α - and β -Ribonucleosides of Certain Substituted Pyrimido[5,4-*d*]pyrimidines: A New Synthetic Strategy for Exocyclic Aminonucleosides. *J. Med. Chem.*, **43**: 629-637.
- Sherif, A. F., Rostom, Mona, H., Badr, Heba, A., Abd El Razik, Hayam, M. A., Ashour, Abeer, E., Abdal Wahab, 2011. Synthesis of Some Pyrazolines and Pyrimidines Derived from Polymethoxy Chalcones as Antimicrobial Agents, *Arch. Pharm.Chem.Life Sci.*, **344** (2011): 572-587.
- Slavinskaya, V., Duburs, G., Sile, D., Kreile, D., Khanina, E., 1978. 2-oxo-4-phenyl-5-carbomethoxy-6-methyl-pyrimidine. *USSR*, **632**: 695.
- Sprague, M.J., Kissinger, L.W., Lincoln, R.M., 1941. Sulfonamido Derivatives of Pyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.*, **63**: 3028-30.
- Strübing, D., Neumann, H., Klaus, S., Hübner, S., Beller, M., 2005. A Facile and Efficient Synthesis of enyne-reaction Precursors by Multicomponent Reactions. *Tetrahedron*, **61**: 11333-44.
- Sunduru, N., Palne, S., Chauhan, P.M., Gupta, S., 2009. Synthesis and Antileishmanial activity of Novel 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines and 1,3,5-Triazines. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**: 2473-2481.
- Suresh, Sandhu, S.J., 2012. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *Arkivoc* **2012**: 66-133.
- Strecker, A., 1850. Ueber die künstliche bildung der milchsäure und einen neuen, dem glycocoll homologen körper. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **75**: 27-45.
- Trivedi, R. A., Dodiya, K. D., Ravat, R. N., Shah, H. V., 2008. Synthesis and biological of some new pyrimidines via a novel chalcone series. *Arkivoc*, **2008**: 131-141.
- Turgut, B., Erselcan, T. 2002. Koroner Arter Hastalığında Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntülemenin Önemi ve Nükleer Kardiyolojik Uygulamalar. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, **24** (4): 215-224.
- Ugi, I., Almstetter, M., Bock, H., Dömling, A., Ebert, B., Gruber, B., Hanusch-Kompa, C., Heck, S., Kehagia-Drikos, K., Lorenz, K., Papathoma, S., Raditschnig, R., Schmid T., Werner, B., Zychlinski, A.V., 1998. MCR XVII. Three Types of MCRs and the Libraries- Their Chemistry of Natural Events and Preparative Chemistry. *Croatica Chemica Acta*, **71** (3): 527-47.
- Vanallan, J.A., 1956. 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine. *Organic Synthesis*, **54**: 245-246.

- Venu, T. D., Khanum S. A., Firdouse, A., Manuprasad, B. K., Shashikanth, S., Mohamed., R., Vishwanth, B.S., 2008. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-(2-aryloxy)-4,6-dimethoxypyrimidines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18**: 4409–4412.
- Weber, L., Illgen, K., Almstetter, M., 1999. Discovery of Multi Component Reactions with Combinatorial Methods. *Synlett*, **3**: 366-74.
- Wendelin, W., Schermanz, K., Schweiger, K., Fuchsgruber, A., Monatsh, A., 1983. Über die Reaktionen von monosubstituierten Guanidinen mit 1-Phenyl-1,3-butandion. *Monatshefte für Chemie*, **114**: 1371–1379.
- West, R.A., Beauchamp, L., 1961. 2-Alkyl (aryl)- and 2,7-dimethyl-4-substituted Aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidines. *Journal of Organic Chemistry*, **148**: 3809-3812.
- Westhorpe, R.N., Ball, C., 2002. The Intravenous Barbiturates. *International Congress Series*. 1242: 57-69.
- Zhu, J., Biernayme, H., 2005. *Multicomponent Reactions*. WILEY-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Zigeuner, G., Hamberger, H., Blaschke, H., Sterk, H., 1966. Über Heterocyclen, 12. Mitt.; Zur Bromierung der 2-oxo-6-methyltetrahydropyrimidine. *Monatsh. Chem.*, **97**: 1408-1421.
- Zigeuner, G., Knopp, C., Blaschke, H., Über, 1976. Tetrahydro-6-methyl- bzw. 6-phenyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren und ihre Derivate. *Monatsh. Chem.*, **107**: 587- 603.

ÖZ GEÇMİŞ

1983 yılında Ağrı'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ağrı'da tamamlayarak 1999 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünde lisans eğitimine başladı. 2008 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Yüksek lisans eğitimini 2011 yılında tamamladı. 2014 yılında doktora eğitimine Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya anabilim dalında başladı. 2015 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Muradiye Meslek Yüksekokulunda öğretim görevlisi olarak göreve başladı. Halen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Muradiye Meslek Yüksekokulunda öğretim görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 20/06/2019

Tez Başlığı / Konusu: Yeni 1,2,3,4-Tetrahidro Pirimidin Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 99 sayfalık kısmına ilişkin, 20/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 9 (dokuz) dur.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

20.06.2019

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Adem RÜZGAR

Öğrenci No: 139102107

Anabilim Dalı: Kimya

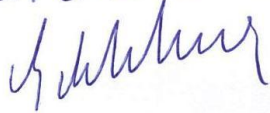
Programı: Organik Kimya

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. Esvet AKBAŞ



ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. Svait ŞENSOY
Enstitü Müdürü

