

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

**AMİNOTETRAZOL BİLEŞİĞİNİN ÜÇBİLEŞENLİ REAKSİYONLARININ  
ARAŞTIRILMASI VE NİHAİ ÜRÜNLERİN TEORİK HESAPLAMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Savaş ÇELİK  
DANIŞMAN: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

VAN-2018

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

**AMİNOTETRAZOL BİLEŞİĞİNİN ÜÇBİLEŞENLİ REAKSİYONLARININ  
ARAŞTIRILMASI VE NİHAİ ÜRÜNLERİN TEORİK HESAPLAMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Savaş ÇELİK

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **FYL-2018-6661 No**'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2018

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya (Organik Kimya) Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Esvet AKBAŞ danışmanlığında, Savaş ÇELİK tarafından sunulan "Aminotetrazol Bileşiğinin Üç bileşenli Reaksiyonlarının Araştırılması ve Nihai Ürünlerin Teorik Hesaplamaları" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 07/12/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

İmza:

Üye: Prof. Dr. Arif KIVRAK

İmza:

Üye: Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 28/11/2018 tarih ve 2018/63..I sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza:  
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.

Savaş ÇELİK  
(İmza)

## ÖZET

### AMİNOTETRAZOL BİLEŞİĞİNİN ÜÇBİLEŞENLİ REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE NİHAİ ÜRÜNLERİN TEORİK HESAPLAMALARI

ÇELİK, Savaş  
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ  
Aralık 2018, 67 sayfa

Bilindiği üzere kimyasal reaksiyonların çok büyük çoğunluğu, aynı kap içerisinde uygun çözücü ortamında, iki reaktifin birleşmesi ile meydana gelmektedir. Bu çalışmada, aynı kap içerisinde ikiden fazla (üç) reaktifin birleşmesi incelendi. Multikomponent halkalanma reaksiyonu yöntemi olarak adlandırılan bu yöntemle; aminotetrazol, dibenzoilmetan ve çeşitli aromatik aldehytlerin, aynı kap içerisinde, ayrı ayrı reaksiyonları gerçekleştirildi. Reaksiyonlar sonucunda pirimidin-6-il)(fenil)metanon türevi bileşikler elde edildi. Sentezlenen tüm bileşiklerin elektronik yapıları Gaussian paket program kullanılarak Density Functional Theory (DFT/6-31G) teorisi ve B3LYP fonksiyonelleri ile incelendi. Elde edilen pirimidin türevi bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı.

**Anahtar kelimeler:** Aminotetrazol, DFT, Multikomponent, Pirimidin.



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THINNING REACTIONS OF AMINOTETRAZOLE COMPOUND AND THEORETICAL CALCULATIONS OF FINAL PRODUCTS

ÇELİK, Savaş

MSc. Thesis, Chemistry Science

Supervisor: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

December 2018, 67 Pages

As is known, the vast majority of chemical reactions occur in the same container in the appropriate solvent medium by combining two reagents. In this study, the combination of more than two (three) reagents in the same container was examined. By this method called multicomponent ringing reaction method; The individual reactions of aminotetrazole, dibenzoylmethane and various aromatic aldehydes in the same container were carried out. The reactions yielded pyrimidin-6-yl) (phenyl) methanone derivative compounds. The electronic structures of all synthesized compounds were examined by using the Gaussian package program and Density Functional Theory (DFT / 6-31G) theory and B3LYP functions. The structures of the pyrimidine derivative compounds were elucidated using elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopic methods.

**Keywords:** Aminotetrazol, DFT, Multicomponent, Pyrimidine.





## ÖNSÖZ

Heterohalkalı bileşikler sınıfından olan pirimidin türevleri, hem canlı organizmada bulunmaları hem de yapılarındaki aktif hetero atomlardan dolayı son yıllarda özellikle ilaç sanayinde üzerinde çokça çalışılan bileşikler grubu haline gelmiştir.

Her geçen gün önemi artan pirimidin türevi bileşiklerin, yarı sentetik ilaçlarla ilgili kullanım alanlarının çokluğu ve üstün özelliklerinden dolayı, literatürde bu konu ile ilgili birçok çalışma yer almaktadır.

Pirimidin halka grubu bulunduran bileşiklerin büyük çoğunluğunun biyolojik aktif bileşikler olması sebebiyle bu bileşikler son yıllarda dikkatle üzerinde durulan önemli heterosiklik bileşikler olmuşlardır. Biyolojik aktiviteleri sebebiyle, birçok alanda kullanılan, bu özel halka grubu genellikle kardiyovasküler rahatsızlıklardan kaynaklanan hipertansiyon rahatsızlıklarında, kalp ritim bozukluğunda ve boğaz iltihabı rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Hem bilimsel hemdesektörel anlamda böylesine önem taşıyan bir konuyu bana yüksek lisans 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 çalışmalarımın her aşamasında bana büyük yardımları dokunan sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem ERGAN hocama ve tez savunma jürimde yer alan çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Arif KIVRAK'a katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamızı **FYL-2018-6661** no'lu proje olarak destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP) teşekkür ederim.

2018

Savaş ÇELİK



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
ÖNSÖZ .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xvii
1. GİRİŞ .....	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ .....	3
2.1. Genel Bilgiler .....	3
2.2. Pirimidinlerin Sentez Yöntemleri .....	5
2.2.1. Etilsiyanoasetat türevlerinin üre ve türevleri ile tepkimesi .....	5
2.2.2. Siyanoasetik asit ile üreit türevlerinin tepkimesi .....	6
2.2.3. Malonik asit ve ürenin tepkimesi .....	6
2.2.4. 1,3-diaril-2-propen-1-on'ların tiyoüre ile tepkimesi .....	7
2.2.5. Tiyoasetat türevi bileşikler ile 4,4-dimetoksibutan-2-on bileşiğinin tepkimesi .....	7
2.2.6. Etinilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür ile tepkimesi .....	8
2.2.7. Sikloheksankarbonitril ile benzamit bileşiklerinin tepkimesi .....	8
2.2.8. Biginelli reaksiyonu .....	8
2.3. Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonları (MCR) .....	9
2.3.1. Biginelli reaksiyonunun çeşitli uygulamaları .....	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	23
3.1. Materyal .....	23
3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler .....	23
3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar .....	23
3.2. Yöntem .....	23
3.2.1. Kullanılan Sentez Yöntemleri .....	23
3.2.2. Hesaplamalı Kimya .....	24
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	31
4.1. Sentez Çalışmaları .....	31

	<b>Sayfa</b>
4.1.1. Genel prosedür.....	31
4.1.1.1. (5,7-Difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6- il)(fenil)metanon (1) .....	31
4.1.1.2. (7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo [1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (2).....	31
4.1.1.3. Fenil(5-fenil-7-(4-(triflorometil)fenil)-4,7-dihidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (3).....	31
4.1.1.4. (7-(4-(Dimetilamino) fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4).....	31
4.1.1.5. (7-(4-metoksi-3-metilfenil)-5-fenil -4,7-dihidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (5).....	31
4.2. Hesaplamalı Kimya .....	33
5. BULGULAR .....	35
5.1. (5,7-Difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1) (C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O).....	35
5.2. (7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2) (C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ) .....	36
5.3. Fenil(5-fenil-7-(4-(triflorometil)fenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin- 6-il)metanon (3) (C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O).....	37
5.4. (7-(4-(Dimetilamino) fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6- il) (fenil) metanon(4) (C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O).....	38
5.5. (7-(4-metoksi-3-metilfenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6- il)(fenil)metanon (5) (C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ) .....	39
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
6.1. Hesaplamalı Kimya.....	41
6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri.....	44
6.2.1.(5,7-Difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1)..	44
6.2.2.(7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6- il)(fenil) .....	49
6.2.3.Fenil(5-fenil-7-(4-(triflorometil)fenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) metanon (3) .....	53
6.2.4.(7-(4-(Dimetilamino)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il)(fenil) metanon(4) .....	57
6.2.5.(7-(4-metoksi-3-metilfenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6- il)(fenil)metanon (5) .....	60

KAYNAKLAR.....	63
ÖZ GEÇMİŞ.....	67





## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Gaussian programında kullanılan kısaltmalar ve metod açıklamaları.....	2
Çizelge 5.1. Sınır moleküler orbital enerjileri (HOMO ve LUMO) ve iç-sınır enerji farkı .....	41







## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Altılı halka sistemlerinden diazin bileşikleri.....	4
Şekil 2.2. DNA'nın yapısında bulunan pirimidin bileşikleri.....	5
Şekil 2.3. Çift sarmallı DNA .....	5
Şekil 2.4. Etilsiyanoasetat türevi ile üre türevi bileşiklerin kondenzasyon tepkimesi .....	6
Şekil 2.5. Siyanoasetik asit ile üreid türevlerinin bazik ortamda tepkimesi.....	6
Şekil 2.6. Malonik asit ile ürenin sodyum metilat katalizörlüğünde tepkimesi .....	6
Şekil 2.7. 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i> )-tiyon türevlerinin sentezi.....	7
Şekil 2.8. Triazol türevinin asetilasetaldehidmetilasetal ile tepkimesi .....	7
Şekil 2.9. Etinilkarbonil bileşiğinin amidinhidroklorür tuzu ile tepkimesi .....	8
Şekil 2.10. Amit türevlerinin nitril türevleriyle tepkimesi .....	8
Şekil 2.11. Çözücü olarak su kullanılan pirimidin sentez tepkimesi ve aromatisasyonu .....	10
Şekil 2.12. Aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezi.....	11
Şekil 2.13. Okzo bileşik, karboksilik asit ve izosiyanidin multikomponent tepkimesi...	11
Şekil 2.14. Aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün tepkimesi ile $\alpha$ -aminonitril eldesi.....	11
Şekil 2.15. Amin ve iki karbonil bileşiğinden Mannich bazı ile $\beta$ -aminokarbonil bileşiği eldesi .....	12
Şekil 2.16. $\alpha$ -halojenlenmiş karbonil bileşiği, sodyum hidrosülfid, amonyak ile Tiyazolin oluşumu .....	12
Şekil 2.17. 4-komponentli domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder tepkimesi .....	13
Şekil 2.18. Passerini-3CR/ Davidson siklizasyon tandemiyle oksazol-5-karboksamidler .....	13
Şekil 2. 19. Atwal modifikasyonu .....	14

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.20. 4 <i>H</i> -kromen-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat türevlerinin sentezi ve potansiyel sonuçlar gösteren aktif bileşikler.....	15
Şekil 2.21. Dihidropirimidin türevlerinin tetrabutilamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezi .....	15
Şekil 2.22. 7-aril-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1.2.4-triazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-6-karboksamitlerin mikrodalga destekli organik sentezi .....	16
Şekil 2.23. İyi herbisidal aktivite gösteren dihidropirimidin türevi bileşik.....	16
Şekil 2.24. Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu(DHPMs) ve kiral bifonksiyonel katalizör .....	17
Şekil 2.25. NH <sub>4</sub> Cl varlığında ultrasonik ışığa altında dihidropirimidinonların sentezi .....	17
Şekil 2.26. ROS seviyelerini azaltmada ve Fe+EDTA tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü aktivite gösteren bileşikler .....	17
Şekil 2.27. SnCl <sub>2</sub> katalizli dihidropirimidinonların eldesi.....	18
Şekil 2.28. <i>p</i> -toluen sülfonik asit kullanılarak pirimidin türevi bileşiklerin eldesi .....	18
Şekil 2.29. Tetrasüstitüe pirimidinlerin regioselektif bir yaklaşım ile sentezi .....	19
Şekil 2.30. Klorotrimetilsilan kullanılarak bis(tetrahidropirimidinon)benzenin yeni triflorometil türevlerinin sentezi .....	19
Şekil 2.31. Okzalik asidin katalizör olarak kullanıldığı mikrodalga ışığa altında 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i> )-on türevlerinin sentezi .....	20
Şekil 2.32. Zn(ClO <sub>4</sub> ).6H <sub>2</sub> O katalizörlüğünde Traube Schwarz reaksiyonu ile dihidropirimidinlerin eldesi .....	20
Şekil 2.33. <i>p</i> -dodesilsülfonik asit katalizörlüğünde ise 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i> )-on ve tiyonların eldesi .....	21
Şekil 2.34. Bis dihidropirimidin bileşiklerinin eldesi ve 3g bileşiği .....	21
Şekil 3.1. Biginelli reaksiyonu .....	24
Şekil 3.2. Elektronik moleküler enerji seviyeleri .....	26
Şekil 4.1. 1 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	31

Şekil	Sayfa
Şekil 4.2. 2 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	32
Şekil 4.3. 3 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	33
Şekil 4.4. 4 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	33
Şekil 4.5. 5 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	33
Şekil 5.1. 1 Bileşiğinin yapısı.....	35
Şekil 5.2. 2 Bileşiğinin yapısı.....	36
Şekil 5.3. 3 Bileşiğinin yapısı.....	37
Şekil 5.4. 4 Bileşiğinin yapısı.....	38
Şekil 5.5. 5 Bileşiğinin yapısı.....	39
Şekil 6.1. Bileşiklerin optimize edilen konfigürasyonları ve yapıları.....	41
Şekil 6.2. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri.....	42
Şekil 6.3. Moleküllerdeki atomların numaralandırılmasına örnek.....	44
Şekil 6.4. 1 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	44
Şekil 6.5. 1 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm <sup>-1</sup> ).....	46
Şekil 6.6. 1 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ).....	47
Şekil 6.7. 1 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (75 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ).....	48
Şekil 6.8. 2 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	49
Şekil 6.9. 2 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm <sup>-1</sup> ).....	50
Şekil 6.10. 2 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ).....	51
Şekil 6.11. 2 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (75 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ).....	52
Şekil 6.12. 3 Bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.....	53
Şekil 6.13. 3 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm <sup>-1</sup> ).....	54
Şekil 6.14. 3 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ).....	55

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 6.15. 3 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (75 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ) .....	56
Şekil 6.16. 4 Bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.....	57
Şekil 6.17. 4 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm <sup>-1</sup> ) .....	58
Şekil 6.18. 4 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ) .....	59
Şekil 6.19. 5 Bileşiğinin sentez tepkimesi.....	60
Şekil 6.20. 5 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm <sup>-1</sup> ) .....	61
Şekil 6.21. 5 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO <sub>d6</sub> ) .....	62



## SİMGELER VE KISALTMALAR

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

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>cm</b>	Santimetre
<b>dk</b>	Dakika
<b>g</b>	Gram
<b>s</b>	Saat
<b>L</b>	Litre
<b>mM</b>	Milimolar
<b>mg</b>	Miligram
<b>ml</b>	Mililitre
<b>mmol</b>	Milimol
<b>nm</b>	Nanometre
<b>°C</b>	Santigrat Derece Sıcaklığı
<b>µg</b>	mikrogram

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>Ar</b>	Aril
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	Karbon nükleer manyetik rezonans
<b>d</b>	Dublet
<b>dd</b>	Duble dublet (çift dublet)
<b>DPPH</b>	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
<b>DPV</b>	Diferansiyel Puls Voltametri
<b>DHPM</b>	Dihidropirimidin
<b>DMF</b>	DimetilFormamit
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Döterodimetilsülfoksit
<b>Et</b>	Etil

<b>Eter</b>	Dietileter
<b>eV</b>	Elektronvolt
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Sülfirik Asit
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	Proton nükleer manyetik rezonans
<b>HCl</b>	Hidroklorik Asit
<b>IR</b>	Infrared Spektrumu
<b>KBr</b>	Potasyum Bromür
<b>MCR</b>	Multikomponent Reaksiyon
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>Ph</b>	Fenil grubu
<b>t</b>	Triplet
<b>THF</b>	Tetrahidrofuran
<b>TLC</b>	İnce Tabaka Kromatografisi
<b>SnCl<sub>2</sub></b>	Kalay (II) Klorür
<b>s</b>	Singlet

## 1. GİRİŞ

İlaç etken maddesi olarak kullanılan pirimidin türevi bileşiklerden, pirimidin halkasına bağlı ikinci bir halka sistemi bulundurantürevlerini, AIDS hastalığına sebep olan HIV-1 virüsüne karşı önemli aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu sebepten pirimidin halkasına yeni halka sistemlerinin eklenmesi ve yeni sentez yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır

Literatür verileri, birden fazla halka içeren pirimidin türevleri içerisinde, özellikle pirol[2,3-*d*]pirimidinlerin en geniş biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu ve benzeri pirimidin türevlerinin başta kanser olmak üzere antiviral ve antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları da bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında, pirimidin halkasına bağlı ikinci halka sistemleri bulunduran ( 5,7- difenil-4,7- dihidrotetrazol [ 1,5-a ] pirimidin-6-il ) ( fenil ) metanon ( 1 ), (7-(4-metoksifenil ) -5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo [1,5-a] pirimidin-6-il) (fenil) metanon (2), fenil (5-fenil-7-(4-(triflorometil)fenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metanon (3), (7-(4-(dimetilamino) fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) (fenil) metanon (4) ve(7-(4-metoksi-3-metilfenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6- il)(fenil)metanon (5) bileşiklerinin üç bileşenli halkalanma reaksiyon yöntemi ile sentezlenmesi, yapılarının elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılması ve Gaussian paket programı kullanılarak, kimyasal hesaplama yöntemlerinden biri olan DFT (Density Functional Theory) ile çeşitli elektronik parametrelerinin hesaplanması hedeflenmiştir.

Gaussian paket programı, bir molekül ile ilgili olan moleküler geometri, kuvvet alanları, IR siddetleri gibi değerleri kuantum kimyasal olarak hesaplamaya yarayan bir paket programdır. Programda, deneysel, yarı deneysel, *ab initio* metodları kullanılabilir ve bu metodlara dayalı kimyasal hesaplamalar yapılabilir. Bir molekülün üç boyutlu tasarımını yaparak molekülün özelliklerinin görsel olarak tanımlanmasına ve bu değerler üzerinde değişiklik yapılabilmesine ve giriş dataları oluşturarak hesaplamaların başlatılmasına imkân veren Gauss View programı da bu program ile birlikte kullanılmaktadır. Gauss View programı, Gaussian programında çalışılmış bir molekül için hesaplanmış olan sonuçları görselleştiren ve hesaplamalar

sonucu elde edilen dalga sayıları ve kiplerin görselleşmesinde yararlanılan bir programdır. Program kullanılırken öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir. Gaussian programında pek çok teori düzeyi bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanları kısaltmaları ile birlikte aşağıda verilmiştir (Frisch ve ark., 2003).

Çizelge 1.1. Gaussian programında kullanılan kısaltmalar ve metod açıklamaları

Kısaltma	Metod
HF	HartreeFockoz uyumlu alan teorisi
DFT B3LYP	Becke tipi 3-parametrelili yoğunluk fonksiyon teorisi (Lee-Yang-Parrkorelasyon modelini kullanır)
DFT BLYP	Becke tipi yoğunluk fonksiyon teorisi
STO-3G	Gaussian fonksiyonlu Slaterorbital



## 2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

### 2.1. Genel Bilgiler

Heterohalkalı bileşikler; antikanser, antibiyotik, anti-inflamatuar, antidepresan, antimalaryal, anti-HIV, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antidiyabetik, herbisidal, mantar öldürücü ve böcek öldürücü ajanlar içeren, çok çeşitli ilaçlar, çoğu vitaminler, birçok doğal ürün, biyomolekül ve biyolojik olarak aktif bileşiklerde mevcuttur. Günümüzde; farmakolojik özellikler gösterebilen biyolojik aktif gruplarıyla ilaç endüstrisine hizmet eden kimyasal maddelerin başını çeken heterohalkalı bileşikler, hala bu alanda önemini korumaktadır. Bu nedenle bu bileşiklerin sentez yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar önem taşımaktadır (Gupta, 2015).

Heterohalkalı bileşikler sınıfından olan pirimidin türevleri, hem canlı organizmada bulunmaları hem de yapılarındaki aktif hetero atomlardan dolayı son yıllarda özellikle ilaç sanayinde üzerinde çokça çalışılan bileşikler grubu haline gelmiştir.

Grip, çocuk felci, kuduz ve AIDS gibi birçok hastalığın temel sebebi virüslerdir. Virüsler zorunlu hücre parazitleri olup, genetik materyallerini ancak uygun bir konakçı hücre içersindereplikasyona uğratabilirler. Bu nedenle virüslerin sebep olduğu bu ölümcül hastalıkların kontrol altına alınması ve tedavisi için antiviral ilaçların geliştirilmesi ilaç sanayinin öncelikleri arasına girmiştir. Bilindiği gibi günümüzde antiviral olarak kullanılan ilaçların çoğu pirimidin ve purin-pirimidin türevleridir.

Her geçen gün önemi artan pirimidin türevi bileşiklerin, yarı sentetik ilaçlarla ilgili kullanım alanlarının çokluğu ve üstün özelliklerinden dolayı, literatürde bu konu ile ilgili birçok çalışma yer almaktadır. Özellikle potansiyel anti kanser ilacı olarak geliştirilen Zidovudin (Azidotimidin, AZT ya da ZDV)'in sentezinden sonra Dideoksiinosin, Dideoksisitidin, Stavudin ve Lamivudin bileşikleri de benzer bir mekanizma ile geliştirilmiştir Amin bileşiklerinin Diels-Alder reaksiyonları, piridin ve kinolin gibi azot içeren altı üyeli heterohalkalıbilesikleri elde etmede kolaylık sağlar (Boger, 1983; Akiyama ve ark., 1999; Buonora ve ark., 2001).

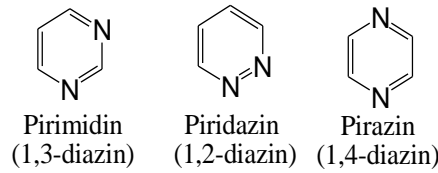
Pirimidin halka grubu bulunduran bileşiklerin büyük çoğunluğunun biyolojik aktif bileşikler olması sebebiyle bu bileşikler son yıllarda dikkatle üzerinde durulan önemli heterosiklik bileşikler olmuşlardır. Biyolojik aktiviteleri sebebiyle, birçok alanda kullanılan, bu özel halka grubu genellikle kardiyovasküler rahatsızlıklardan kaynaklanan hipertansiyon rahatsızlıklarında, kalp ritim bozukluğunda ve boğaz iltihabı rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Yarım ve ark., 1999).

Birçok üç bileşenli reaksiyonun gerçekleştirilmesinde Biginelli reaksiyonu referans öneme sahiptir. Bu reaksiyonun standart prosedürü olan etanol içerisinde katalitik miktarda asit kullanılması çoğunlukla düşük verimle sonuçlanmaktadır (Kappe, 1993). Daha iyi verimle çalışmak için çeşitli katalizörler kullanılmıştır, bunlardan bazıları *p*-toluensülfonik asit (Shutalev ve Kuksa, 1997), boran trikloriteterat (Hu ve ark., 1998), etil polifosforat (Kappe ve Falsone, 1998) ve kısa dalga boylu ışımalar (Gupta ve ark., 1995) olarak sıralanabilir.

Çalışmamızın amacı; başta ilaç olmak üzere farmakoloji, tıp, canlı sistem araştırmaları gibi alanlarda kullanılabilecek çeşitli aktiviteye sahip yeni birçok heterohalkalı bileşiğin önerilen mekanizma üzerinden siklokatılma ya da 1,4-katılma reaksiyonlarıyla elde edilmelerini içermektedir. Ayrıca, elde edilecek moleküllerden yeni sentezlerin hazırlanma olasılığı nedeniyle yaygın etkisi söz konusudur.

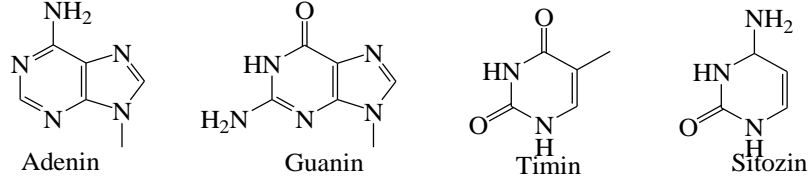
Literatürler incelendiğinde, son yıllarda farklı pirimidin türevlerinin sentezlendiği ve sentezlenen bu pirimidin türevlerinin ileri kademe reaksiyonlarının araştırıldığı görülmektedir. Bu çalışmada, biyolojik aktif heterosiklik gruplar içeren tiyoksopirimidin, oksopirimidin ve iminopirimidin türevi bileşiklerinin sentezi amaçlanmaktadır.

1,3-Konumunda azot bulunduran, altılı halka sistemine sahip diazinbileşiklerinden olanpirimidin, 1,3-diazin olarak da adlandırılır. Pirimidin, 1,2-diazin (piridazin) ve 1,4-diazin (pirazin) bileşikleri birbirlerinin yapı izomerleridir (Şekil 2.1.).



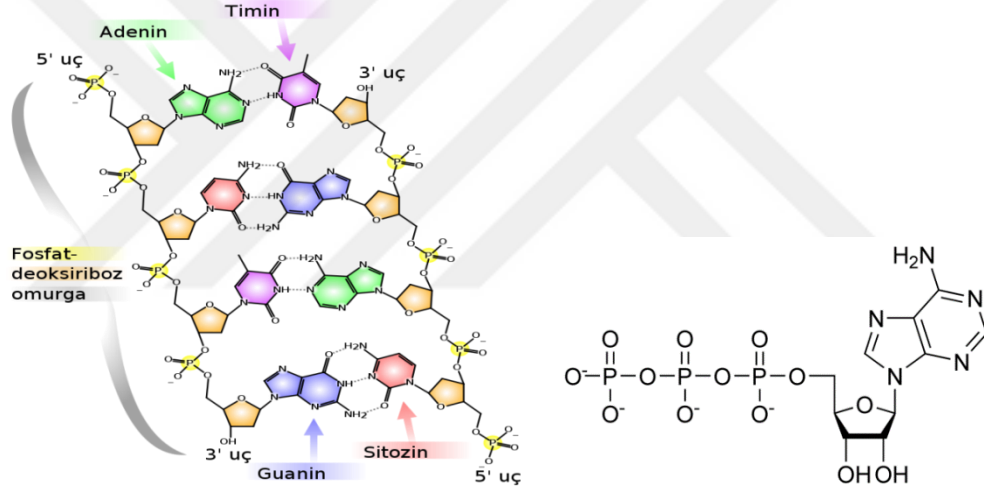
Şekil 2.1. Altılı halka sistemlerinden diazin bileşikleri.

Pirimidinler, özellikle kondense türevleri halinde doğada canlı organizmalarda yaygın bir şekilde bulunur. Pirimidin bileşikleri sınıfından olan adenin, timin, guanin ve sitozin DNA'nın yapısında bulunmaktadır (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. DNA'nın yapısında bulunan pirimidin bileşikleri.

Çift sarmallı iki ipliğe bağlı bazlar arasındaki hidrojen bağları DNA'yı stabilize eder. DNA'da bulunan dört baz şeker-fosfata bağlanarak bir nükleotit oluşturur, örneğin bir pirimidin türevi olan "adenozin monofosfat" bir nükleotittir (Şekil 2.3.).

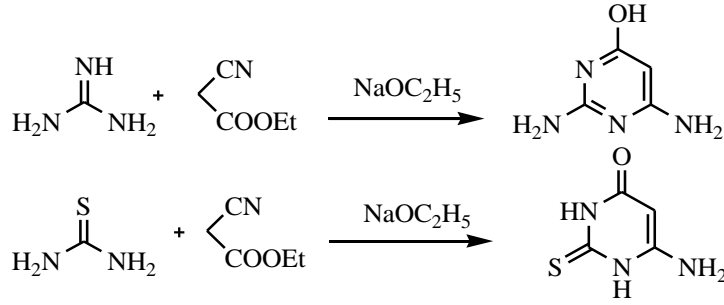


Şekil 2.3. Çift sarmallı DNA.

## 2.2. Pirimidinlerin Sentez Yöntemleri

### 2.2.1. Etilsiyanoasetat türevlerinin üre ve türevleri ile tepkimesi

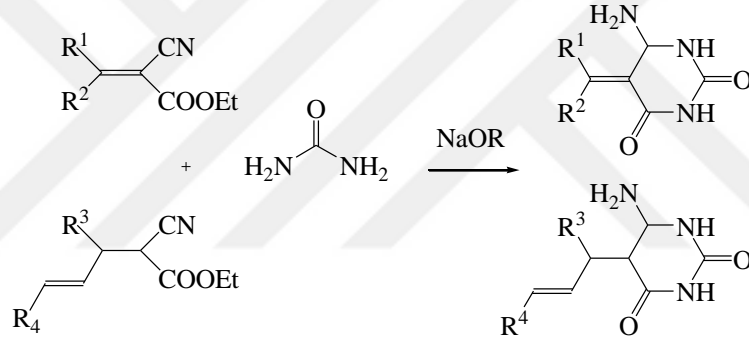
Bu sentez yönteminde etilsiyanoasetat türevi bileşikler sodyum etilat katalizörlüğünde üre veya üre türevleri ile kondenzasyon reaksiyonuna girerler (Vanallan, 1956; West, 1961). Reaksiyon sonucu pirimidin bileşikleri elde edilir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Etilsiyanoasetat türevi ile üre türevi bileşiklerin kondenzasyon tepkimesi.

### 2.2.2. Siyanoasetik asit ile üreit türevlerinin tepkimesi

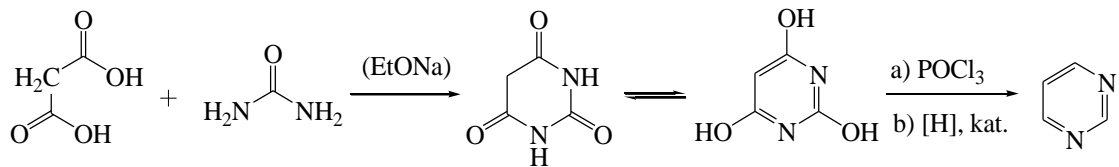
Siyanoasetik asit ile üre türevleri, bazik ortamda ve asetanhidrit varlığında reaksiyon verir (Hepner ve Frenkenberg, 1932; Papesch ve Schroder, 1951; Blicke ve Godt, 1954). Reaksiyon sonucu pirimidin türevleri elde edilir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Siyanoasetik asit ile üre türevlerinin bazik ortamda tepkimesi.

### 2.2.3. Malonik asit ve ürenin tepkimesi

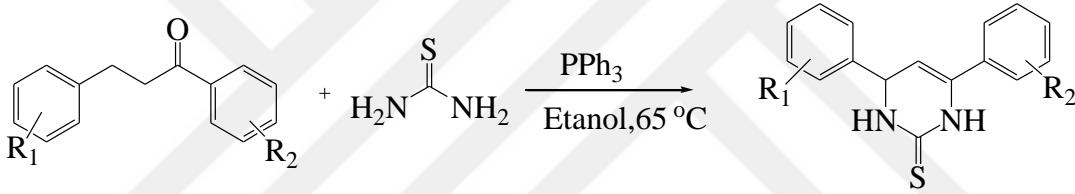
Malonik asit ile üre sodyum metilat katalizörlüğünde üre ile reaksiyona sokulduğunda barbitürik asit ve reaksiyonun devamında ise pirimidin elde edilir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Malonik asit ile ürenin sodyum metilat katalizörlüğünde tepkimesi.

### 2.2.4. 1,3-diaril-2-propen-1-on'ların tiyoüre ile tepkimesi

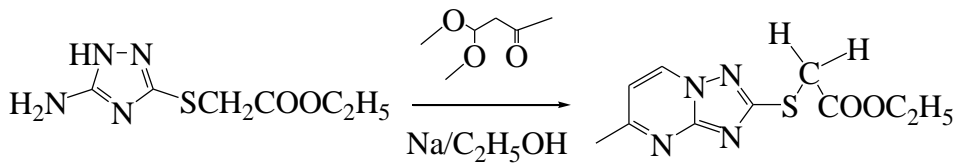
Katalizör olarak trifenilfosfin kullanılarak 65°C' de etanol içerisinde tiyoüre ve 1,3-diaril-2-propen-1-on türevi bileşiklerin kondenzasyonu ile 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2 (1*H*)-tiyon türevlerinin sentezi etkili bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu metot önceki metotlarla karşılaştırıldığında 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tiyon türevlerinin sentezinde hem daha kısa sürede hem de daha iyi verimle gerçekleştiği görülmektedir (Aswin ve ark., 2014b). Katalizör olarak kullanılan trifenilfosfin reaksiyon sonunda aktivite kaybı olmadan geri kazanılır. Bu reaksiyonda kullanılan maddelerin ucuz olması ve toksik olmaması, çalışma yönteminin basit olması, reaksiyon süresinin kısa olması ve yüksek verimle ürünlerin elde edilmesi bu yöntemin avantajlarıdır (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tiyon türevlerinin sentezi.

### 2.2.5. Tiyoasetat türevi bileşikler ile 4,4-dimetoksibutan-2-on bileşiğinin tepkimesi

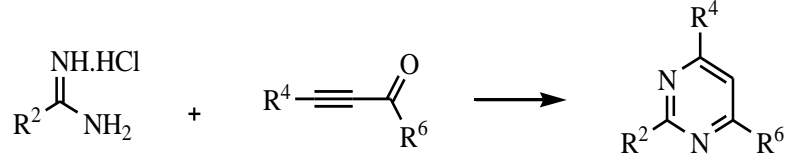
Etanoldeki sodyum etoksit çözeltisine 2-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetat eklenip, 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, 4,4-dimetoksibutan-2-on bileşiğinin etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilir (Chen ve ark., 2008). Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra katı süzülerek etanolden kristallendirilip, pirimidin türevi bileşik elde edilir (Şekil 2.8.).



Şekil 2.8. Triazol türevinin asetil asetaldehit dimetil asetal ile tepkimesi.

### 2.2.6. Etinilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür ile tepkimesi

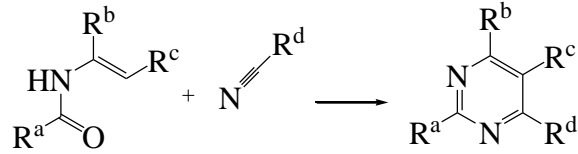
Etinilkarbonil bileşiği, amidin hidroklorür tuzu ve sodyum karbonatın asetonitrildeki karışımı reaksiyona sokularak (Bagley ve ark., 2004) pirimidin türevi bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Etinilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür tuzu ile tepkimesi.

### 2.2.7. Sikloheksankarbonitril ile benzamid bileşiklerinin tepkimesi

Movassaghi ve Hill (2006), pirimidin türevi bileşikleri direkt elde etmek için, son derece aktif amit türevlerinin zayıf nükleofilik nitrilleri yakalaması ile ilgili bir çalışma yapmışlardır (Şekil 2.10.).



Şekil 2.10. Amit türevlerinin nitril türevleriyle tepkimesi.

### 2.2.8. Biginelli reaksiyonu

Pirimidin türevi bileşikleri sentezlemede kullanılan yöntemlerden biride Biginelli reaksiyonudur. Bu yöntem ile çok çeşitli pirimidin türevi bileşikler sentezlenmiştir (Biginelli, 1893).

Biginelli reaksiyonu Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonlar (MCR) sınıfından özel isimli bir reaksiyondur.

### 2.3. Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonları (MCR)

Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonları (MCR), aynı kap içerisinde üç veya daha fazla reaktantın temel kısımlarının birleşerek ürünün olduğu reaksiyonlardır. Tek basamakta gerçekleştiği için pratik sentez yöntemleri arasındadır. MCR'ler çok basamaklı sentezden daha kolay gerçekleşir. Bundan dolayı MCR'ler "ideal sentez" fikrine oldukça yakındır.

Son 150 yıl içinde, klasik MCR kimyası 1960'da Helmann ve Opitz tarafından yazılan " $\alpha$ -Aminoalkylierung" kitabında özetlenmesi ile geliştirildi. Mannich ve Pictet-Spengler reaksiyonu en tanınmış isimli MCR reaksiyonlarıdır.

Genel olarak bir Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonu aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır.

- ✓ Basit olmalı
- ✓ Verim yüksek olmalı
- ✓ Hem kullanılan reaktiflerden hem de zaman ve harcanan enerjiden tasarruf sağlamalı
- ✓ Çevreye dost olmalı
- ✓ Tek kap içerisinde gerçekleşmeli

Sentez reaksiyonlarında en yaygın olarak kullanılan MCR reaksiyonları.

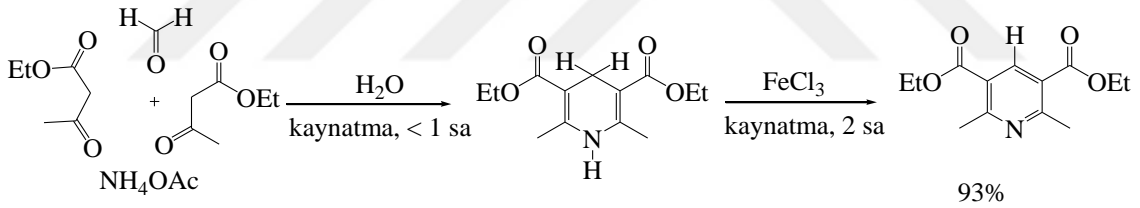
- A. Hantsch'ın dihidropiridin sentezi,
- B. İzosiyanit temelli Passerini reaksiyonu,
- C. Ugi'nin dört komponentli reaksiyonu,
- D. Strecker'in amino asit sentezi,
- E. Mannich reaksiyonu,
- F. Asinger reaksiyonu,
- G. Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alderreaksiyonu,
- H. Davidson Siklizasyonu,
- İ. Biginellireaksiyonu,

### A. Hantzsch Piridin Sentezi

Hantzsch, (1881) piridin sentezi veya Hantzsch dihidropiridin sentezi, formaldehit gibi bir aldehit, 2 ekivalent etil asetoasetat gibi bir  $\beta$ -ketoester ve amonyum asetat veya amonyak gibi bir azot sağlayıcı arasında gerçekleşen multikomponent bir organik reaksiyondur. Başlangıç reaksiyonu ürünü dihidropiridindir ve o daha sonraki adımda oksitlenerek piridini oluşturabilir. Bu ikinci reaksiyon için itici güç aromatzasyondur. Bu reaksiyon 1881'de Arthur Rudolf Hantzsch tarafından rapor edilmiştir.

Bir 1,4-dihidropiridin dikarboksilat aynı zamanda 1,4-DHP bileşiği veya Hantzsch bileşiği olarak adlandırılır. Bu bileşikler ticari olarak satılanlar örneğin nifedipin, amlodipin ve nimopidin gibi kalsiyum kanal bloklarının önemli bir sınıfıdır.

Xia ve Wang (2005) reaksiyonda, reaksiyon çözücüsü olarak suyun kullanılabilceğini ve demir klorür, mangan dioksit veya potasyum permanganat ile doğrudan aromatzasyonun gerçekleşeceğini söylemişlerdir (Şekil 2.11.).

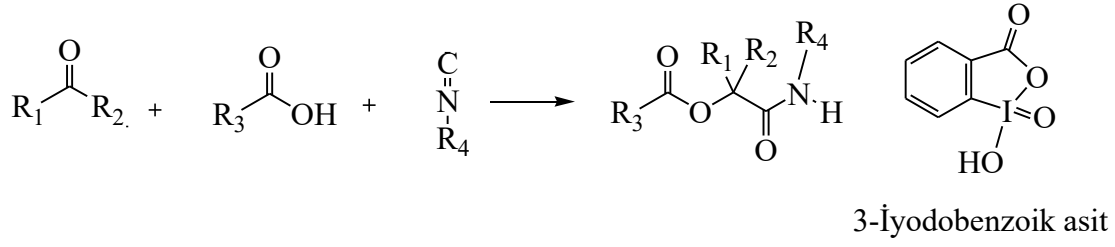


Şekil 2.11. Çözücü olarak su kullanılan pirimidin sentez tepkimesi ve aromatzasyonu.

### B. Passerini Reaksiyonu

Passerini Reaksiyonu bir aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezli  $\alpha$ -açiloksi karboksamit ürünlerin izonitril temelli MCR reaksiyonudur. Üç bileşenden, C (sp<sup>2</sup>) elektrofilik merkeze doğru iki değerlikli izonitril karbon atomunun belirgin reaktivitesi olduğu için, karbonil grubu en kritik reaktanttır. Eğer güçlü bir karboksilik asit veya alışılmışın dışında elektrofilik karbonil bileşiği kullanılmazsa bu reaksiyon düşük verimlerde ve yavaş gerçekleşebilir (Şekil 2.12.).



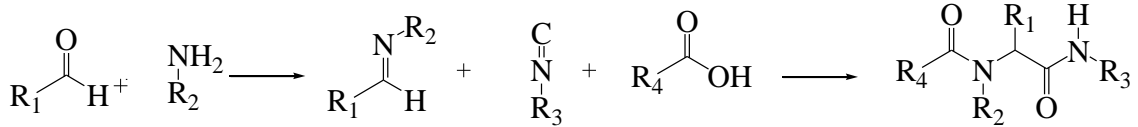


Şekil 2.12. Aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezi.

Geleneksel Passerini reaksiyonu tek kap reaksiyonu içinde bir aldehit içerir. Bazı durumlarda aldehit kararlı değildir ve muamele edilmesi zordur. Ngouansavanh ve Zhu (2006), son zamanlarda aldehit yerine uygun alkol ve 2-iyodoksibenzoik asit (IBX)(3) kullanılmasını tanımlamışlardır.

### C. Ugi Reaksiyonu

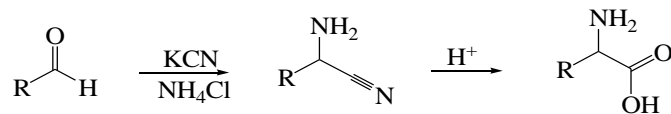
Ugi Reaksiyonu  $\alpha$ -aminoasit türevlerinin hazırlanması için hızlı bir yol sağlayan bir izonitril temelli MCR'dir. Ugi 4 komponent kondenzasyonu bir amin, okzo bileşik, karboksilik asit ve izosiyanidin kullanıldığı en çok belgelenen ve çok yönlü multikomponent reaksiyonlardan birisidir (Şekil 2.13.).



Şekil 2.13. Okzo bileşik, karboksilik asit ve izosiyanidin multikomponent tepkimesi.

### D. Strecker Reaksiyonu

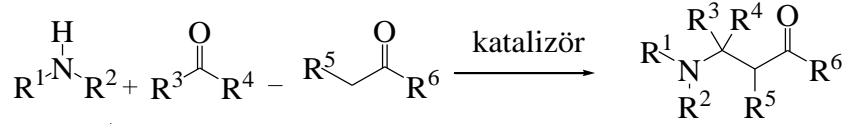
Bir aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün reaksiyonuyla  $\alpha$ -amino nitrillerin tek basamak sentezi çoğunlukla Strecker reaksiyonu olarak bilinir (Strecker, 1850) (Şekil 2.14.).



Şekil 2.14. Aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün tepkimesi ile  $\alpha$ -aminonitril eldesi.

### E. Mannich Reaksiyonu

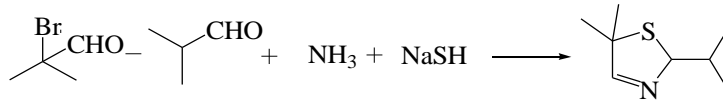
Mannich reaksiyonu (Mannich ve Krösche, 1912), primer veya sekonder amin ve iki karbonil bileşimini (birisini enolleşebilen birisini enolleşemeyen) Mannich bazı olarak bilinen bir asit veya baz katalizörü kullanılarak,  $\beta$ -amino karbonil bileşiğine dönüştürmek için kullanılan bir organik reaksiyondur (Şekil 2.15.).



Şekil 2.15. Amin ve iki karbonil bileşiminden Mannich bazı ile  $\beta$ -aminokarbonil bileşiği eldesi.

### F. Asinger Reaksiyonu

Asinger reaksiyonu bir multikomponent reaksiyondur ve bazen A-4CR olarak bilinir (Asinger-4-komponent reaksiyonunun kısaltılmışı) (Asinger, 1956). Bir  $\alpha$ -halojenlenmiş karbonil bileşeni sodyum hidrosülfid ile reaksiyona girer ve *in situ* bir Tiyol oluşturur. Tiyol başka bir amonyak bileşiği ile tiyazolin oluşturmak için reaksiyona girer. Reaksiyon aynı zamanda elementel sülfür,  $\alpha$ -süstitüe keton, başka karbonil bileşeni ve amonyak kullanılarak da çalışır; Bu durumda ürün karışımı oluşur (Şekil 2.16.).



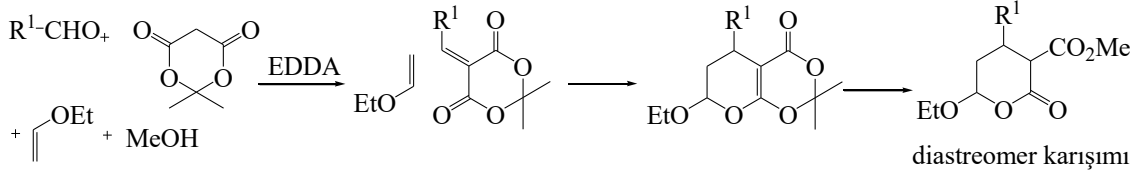
Şekil 2.16.  $\alpha$ -halojenlenmiş karbonil bileşiği, sodyum hidrosülfid, amonyak ile tiyazolin oluşumu.

### G. Üç ve Dört-Komponentli Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder Tepkimesi

Etilendiamonyum diasetat (EDDA) veya piperidinyum asetat gibi zayıf bir bazın katalitik miktarının varlığında bir 1,3-dikarbonil bileşiği ile bir aldehit genel olarak Knoevenagel kondenzasyonunu verir. Reaksiyonda bir 1-okza-1,3-bütadien ara ürün

olarak oluşur ki o da ya bir enol eter veya bir alkenle bir hetero-Diels-Alder tepkimesine uğrar.

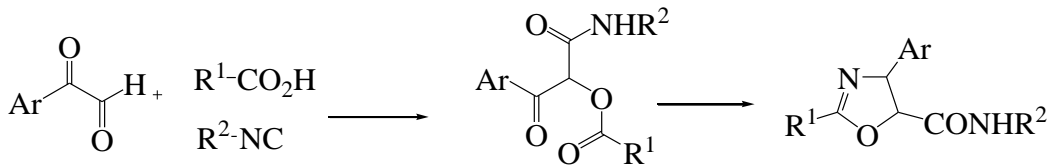
Örnek olarak bir aldehit, 1,3-dikarbonil bileşiği olarak Meldrum's asidi ve çözücü olarak metanolde, enol eterin varlığında 4-komponentli yöntem Şekil 2.17.'de verilmiştir (Tietze ve Rackelmann, 2004).



Şekil 2.17. 4-komponentli domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder tepkimesi.

#### H. Oksazol Türevleri ve Passerini-3CR veya Ugi-4CR aracılığıyla İmidazoller ve Davidson Siklizasyonu

Davidson's sentezi, 2,4,5-trisüstitüe oksazollerini vermek için amonyak veya amonyum asetat ile  $\alpha$ -açiloksiketonların siklizasyonu ile oluşmaktadır. Aril glioksal, karboksilik asit ve izosiyanitler arasındaki Passerini reaksiyonu ile *N*-süstitüe 2-açiloksi-3-aril-3-okzopropionamitler yüksek verimlerde elde edilir. *N*-süstitüe 2-açiloksi-3-aril-3-okzopropionamit bileşiği asetik asitte amonyum asetatın aşırısıyla ısıtılması durumunda *N*,2,4-trisüstitüe oksazol-5-karboksamid uygun verimde siklize olmuştur.  $\alpha$ -açiloksi- $\beta$ -ketoamitlerin büyük bir kısmı reaksiyon komponentlerinin değiştirilmesiyle hazırlanabilir (Zhu ve Bienaymé 2005). Böylece metod oksazol-5-karboksamidlerin bir çeşidi için kolay erişim sağlar (Şekil 2.18.).

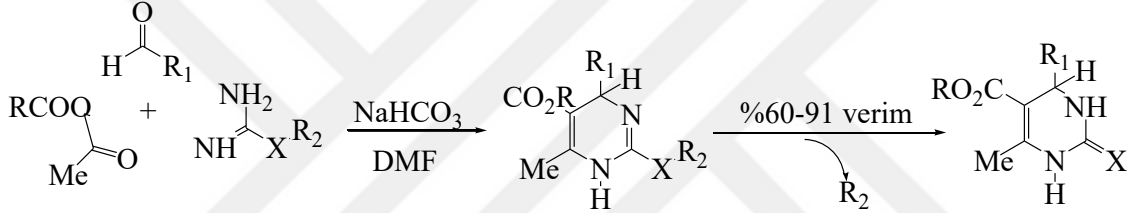


Şekil 2.18. Passerini-3CR/Davidson siklizasyon tandemiyle oksazol-5-karboksamidler.

## İ. Biginelli reaksiyonu

Biginelli reaksiyonunun da çözücü olarak etil alkol ve katalizör olarak HCl kullanılmaktadır ancak yapılan çalışmaların düşük verimlerle sonuçlanması bilim insanlarını bu alana daha optimize koşulların bulunmasına yönlendirmiştir. Bu kapsamda, halkaya elektron salıcı grupların orto pozisyonunda bulunduğu aromatik aldehitler denenmiş ve daha iyi verimlerle sentezler yapılmıştır (Atwal, 1989).

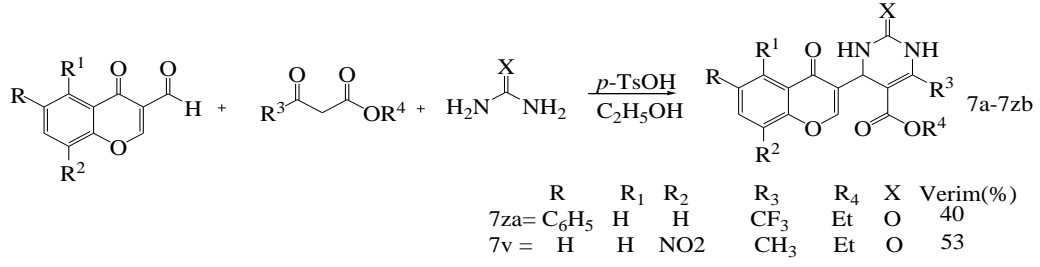
Çözücü olarak DMF ve katalizör olarak sodyum bikarbonatın kullanıldığı bu reaksiyonda özellikle guanidin ile çalışıldığında önemli verim artışlarının olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.19.).



Şekil 2.19. Atwal modifikasyonu.

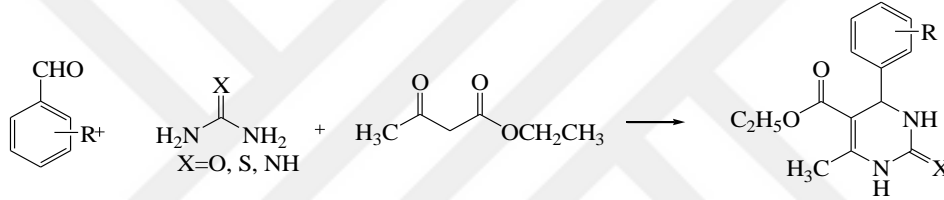
### 2.3.1. Biginelli reaksiyonunun çeşitli uygulamaları

4H-kromen-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat türevlerinin bir serisini sentezlemiş ve *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (MTB)' e karşı *in vitro* anti-mico bakteriyal aktivitelerini ve A549, SK-N-SH ve HeLa içeren 3 insan kanser hücre birimine karşı sitotoksitelerini incelemişler (Raju ve ark., 2011). Bileşiklerden altısı önemli sonuçlar göstermiş ve standart ilaçlar olan ethambutal ve ciprofloksasin ile kıyaslandığında 7za'nın en etkili antimikobakteriyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. İnsan nöroblastom hücre birimlerine karşı sitotoksite etkilerine bakıldığında 7v bileşiği standart ilaç olan doksorubisin ile kıyaslandığında en etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.20.).



Şekil 2.20. 4H-kromen-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat türevlerinin sentezi ve potansiyel sonuçlar gösteren aktif bileşikler.

Ahmed ve ark. (2009) 3,4-dihidropirimidin-2 (1H)-on, 3,4-dihidropirimidin-2 (1H)-tiyon ve 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-imin türevlerini, katalizör olarak ilk kez tetrabutilamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.21).



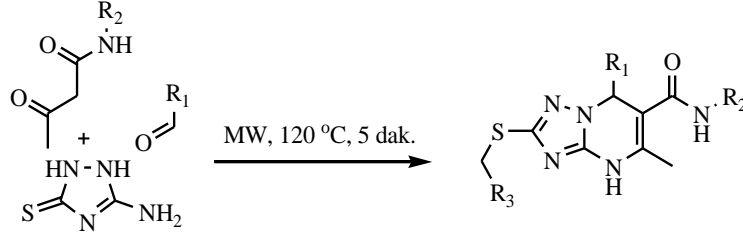
Şekil 2.21. Dihidropirimidin türevlerinin tetrabutilamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezi.

Klasik üç komponentli siklokondenzasyon reaksiyonlarında genel olarak etanol/HCl kullanılırken Ahmed ve ark. (2009), THF-HCl/dioksan-HCl veya etanol/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gibi çözücü-asit karışımlarını başarıyla kullanmıştır. Bu reaksiyonlardaki en önemli dezavantajlar; düşük verim (%26-%60) ve özellikle 3 ve 4-süstitüe aromatik ve alifatik kökenli aldehitler için 24-36 saat gibi uzun reaksiyon sürelerinin olmasıdır.

Pirimidin türevi bileşiklere artan ilgi, alternatif katalizörlerin ve birçok sentetik yöntemin gelişmesine neden olmuştur. Bu yöntemlerin başında Biginelli siklokondenzasyon reaksiyonu gelmektedir. Bu reaksiyonda son yıllarda verimi arttıran ve reaksiyon süresini kısaltan, Mn(OAc)<sub>3</sub>. 2H<sub>2</sub>O, Cu(OTf)<sub>2</sub>, VCl<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub> ve LaCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O gibi Lewis asit katalizörleri kullanılmaktadır. Ayrıca polimer destekli, resin-bağlı izotiyoüre, poli(4-vinilpiridin-co-divinilbenzen-Cu-II) kompleksi, cerialvinil-pirimidin polimer nanokompozit, N-butyl-N,N-dimetil-α-fenil-etil amonyum bromür ve çeşitli diğer katalizörler de Biginelli reaksiyonunda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

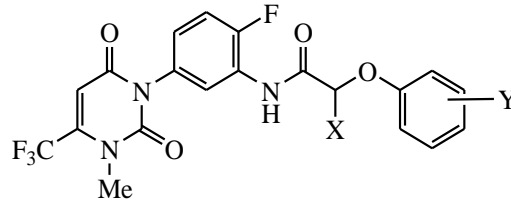
Son gelişmeler ışığında MCR'lerdemikrodalga yöntemi kullanılmaya başlanmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir (Chebanov ve ark., 2006).

Mikrodalga yöntemi ile 7-aryl-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1,2,4-triazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-6-karboksamit 120°C de 5 dakikada elde edilmiştir (Şekil 2.22.).



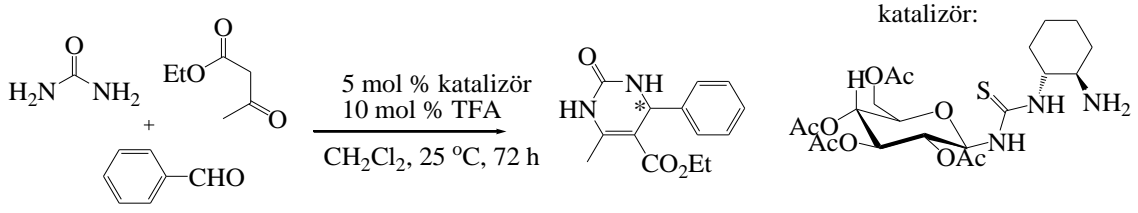
Şekil 2.22. 7-aryl-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1.2.4-triazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-6-karboksamitlerin mikrodalga destekli organik sentezi.

Benzer şekilde *N*-(2-floro-5-(3-metil-2,6-diokzo-4-(triflorometil)-2,3-dihidropirimidin -1(6*H*)-il) fenil)-2-fenoksi) asetamid bileşiği Wu ve ark. (2011) tarafından sentezlenmiş ve herbisidal aktiviteleri sera ortamında yabancı otlara karşı denenmiştir. Bu çalışmanın biyoanaliz sonuçları, bileşiğin çift filizli yabancı otlara karşı iyi bir zararlı ot öldürücü aktivitesi olduğunu göstermiştir (Şekil 2.23.).



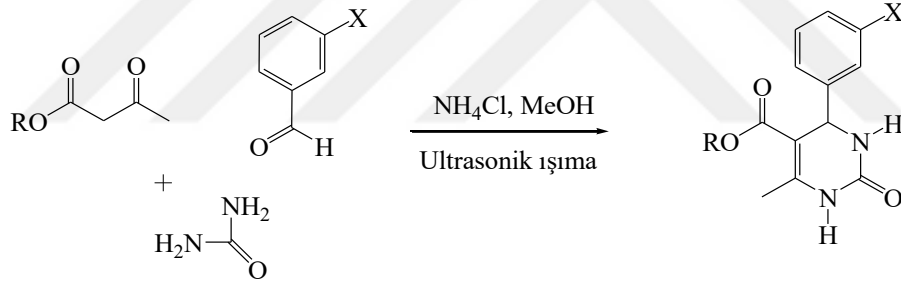
Şekil 2.23. İyi herbisidal aktivite gösteren dihidropirimidin türevi bileşik.

Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu (DHPMs) %99 verime kadar biginelli reaksiyonuyla sentezlenmiştir (Wang ve ark., 2009). Bu reaksiyon kombine katalizör olan kiral bifonksiyonel primer amin-tiyöüre ve katkı maddesi olarak *tert*-bütillamonyum trifloroasetat (*t*-BuNH<sub>2</sub>.TFA) bir Brønsted asidi eşliğinde oda sıcaklığında diklormetan içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.24.).

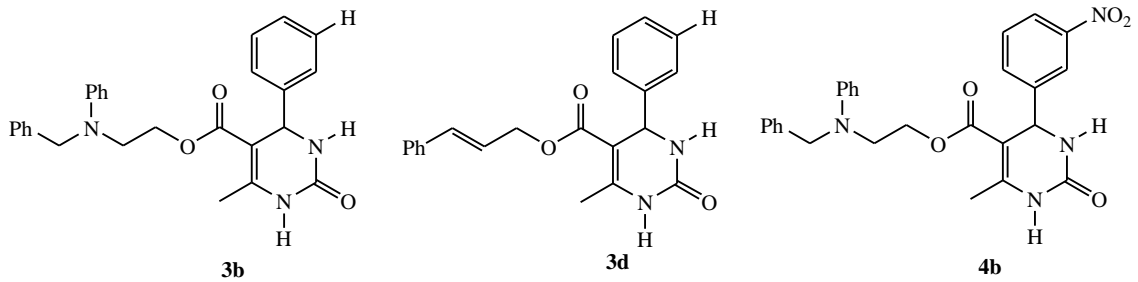


Şekil 2.24. Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu(DHPMs) ve kiral bifonksiyonel katalizör.

Başka bir çalışmada Stefani ve ark. (2006), Biginelli reaksiyonunda  $\text{NH}_4\text{Cl}$  katalizörlüğünde ultrasonik sistemde yüksek verim ve kısa reaksiyon süresine ulaşmışlar (Şekil 2.25.). Bu yöntemle sentezlenmiş olan bileşiklerden bazılarının *in vitro* antioksidan aktiviteleri test edilmiştir. Seçilmiş bileşiklerin hepsi antioksidan etki göstermiştir. Bileşiklerden 3b ve 3d Reaktif Oksijen Çeşitleri (ROS) seviyelerini azaltmada en güçlü iken benzer bileşikler 3b ve 4b ise Fe+EDTA tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü bir aktivite sergilemişlerdir (Şekil 2.26.).



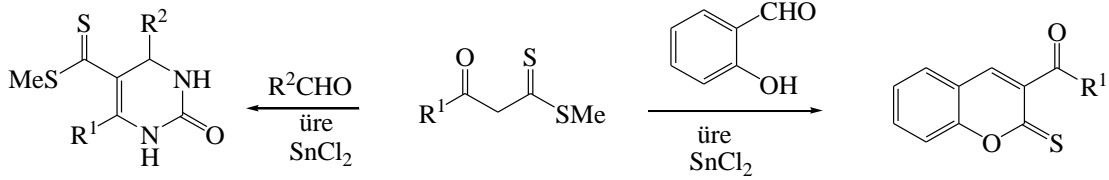
Şekil 2.25.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  varlığında ultrasonik ışıma altında dihidropirimidinonların sentezi.



Şekil 2.26. ROS seviyelerini azaltmada ve Fe+EDTA tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü aktivite gösteren bileşikler.

Singh ve Devi (2009), 5-metilmerkaptotiyokarbonil-4-aryl-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on ve substitüe 2H-kromen-2-tiyonlar için kolay bir yol geliştirdi. Bu yöntemde

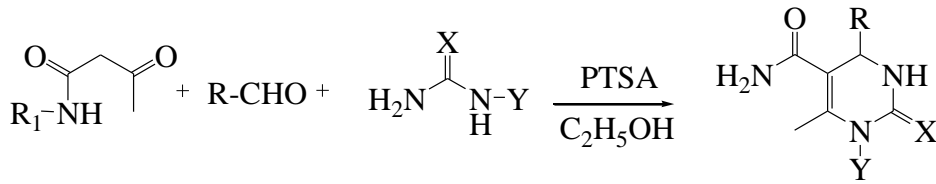
üre, aldehit ve  $\beta$ -okzoditiyoesteri  $\text{SnCl}_2$  katalizörlüğünde reaksiyona sokulmaktadır. Bu yöntem üç bileşenli Biginelli reaksiyonunu içerir. Öte yandan, süstitüe 2*H*-kromen-2-tiyonların yüksek verimle elde etmek için aynı koşullar altında süstitüe salisilaldehit ve  $\beta$ -okzoditiyoesterin reaksiyonundan faydalanılmaktadır (Şekil 2.27.).



Şekil 2.27.  $\text{SnCl}_2$  katalizli dihidropirimidinonların eldesi.

Kumar ve ark. (2009), Biginelli reaksiyonunda katalizör olarak *p*-toluen sülfonik asidi kullanmışlar ve iyi bir verimle dihidropirimidin bileşiklerini hazırlamışlardır. Sentezlenen bileşiklerin, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) metodu kullanılarak *in vitro* ortamda antioksidan kapasiteleri çalışılmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin göğüs kanseri hücrelerine karşı aktiviteleri de *in vitro* ortamda çalışılmıştır.

Kumar ve ark. (2009), 1,4-dihidropirimidinleri, uygun  $\beta$ -ketoester(2-kloroasetanilit veya *N*-metilasetoasetamit), üre, tiyoüre veya siyanoguanidin ve uygun aldehidi, katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit varlığında çözücü olarak etanol içeren cam bir balondahazırlamışlardır (Şekil 2.28.).

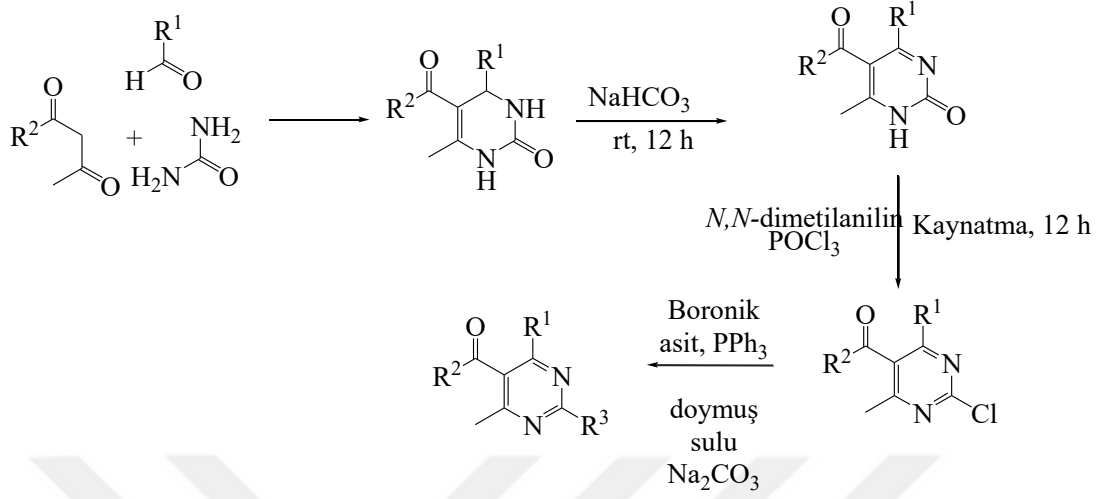


Şekil 2.28. *p*-toluen sülfonik asit kullanılarak pirimidin türevi bileşiklerin eldesi.

Gholap ve ark. (2008), 3,4-dihidropirimidinlerin dehidrojenasyonu, takiben klorlama ve palladyum katalizli C-C-Suzuki/Sonogashira coupling reaksiyonlarının ardışık işlevleştirilmesiyle tetrasüstitüe pirimidinlerin sentezi için regioselektif etkili bir yöntem geliştirmişlerdir (Şekil 2.29.). Sentezlenen bütün bileşiklerin *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Benjaminiella poitrasii*, *Yarrowia lipolytica* ve *Fusarium oxysporum*'a karşı antifungal aktiviteleri ve Gram-negatif *Escherichia colive*

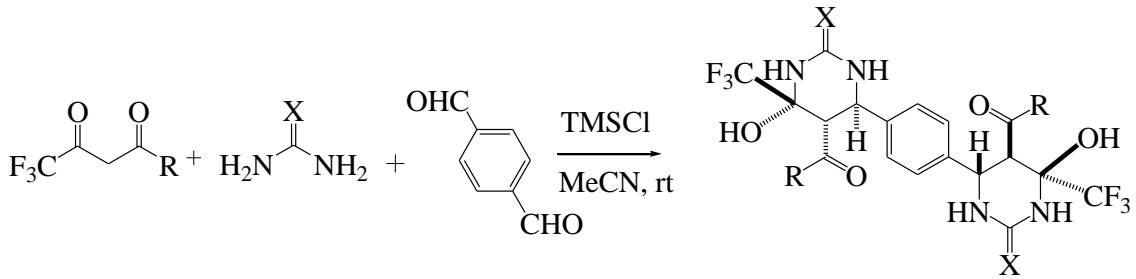


Gram-pozitif *Staphylococcus aureus*'e karşı antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir.



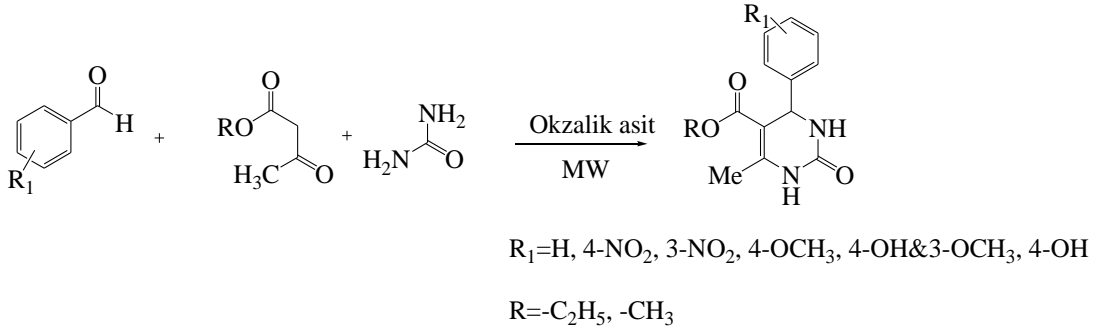
Şekil 2.29. Tetrasüstitüe pirimidinlerin regioselektif bir yaklaşım ile sentezi.

Azizian ve ark. (2008), teraftalik aldehit, üre ve florlu 1,3-dikarbonil bileşikleri ile 3 komponentli tek basamak kolay bir kondenzasyonu ortam sıcaklığında katalitik miktarda klorotrimetilsilan kullanılarak geliştirmişlerdir (Şekil 2.30.).



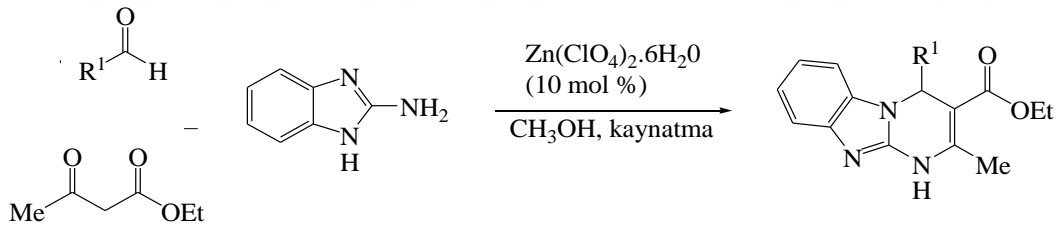
Şekil 2.30. Klorotrimetilsilan kullanılarak bis(tetrahidropirimidinon)benzenin yeni triflorometil türevlerinin sentezi.

Gangwar ve Kasana (2012), 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-on türevlerini yeni, etkili ve çevreye faydalı katalizör olarak okzalik asit kullanımıyla mikrodalga ışınlama altında sentezlemişlerdir (Şekil 2.31.). Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri üç yöntem ile değerlendirilmiştir: 2,2- difenil-1-pikrilhidrazil radikalleri ile radikal yakalama etkisi, indirgenme gücü ve Fe<sup>+2</sup> şelatlama aktivitesi. Benzen halkasındaki OH grubuna sahip bileşikler daha yüksek aktiviteye sahip bulunmuştur.



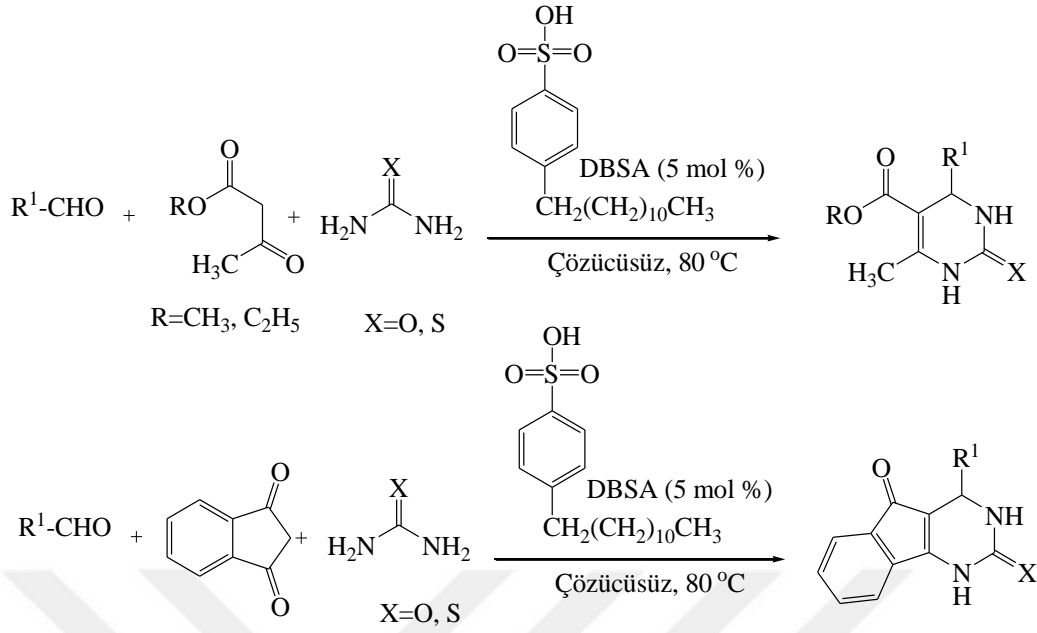
Şekil 2.31. Okzalik asidin katalizör olarak kullanıldığı mikrodalga ışıma altında 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on türevlerinin sentezi.

Kaur ve ark. (2015), yaptığı çalışmada, Gbir Trisiklik dihidropirimidin türevlerinin bir serisi tek basamak, üç komponent Traubee Schwarz reaksiyonu ile Zn (ClO<sub>4</sub>). 6H<sub>2</sub>O katalizörü varlığında sentezlenmiştir (Şekil 2.32.). Safılaştırılan bileşiklerin tümü prostat kanser hücresi (PC3), akciğer kanser hücreleri (NCI-H1299) ve kolon kanser hücreleri (HCT116) gibi üç farklı kanser hücre dizisine karşı *in vitro* ortamda çalışılmıştır. Bileşiklerin *in vitro* DNA-interkalasyon yeteneği UV-Vis absorpsiyon spektroskopisiyle keşfedilmiştir.



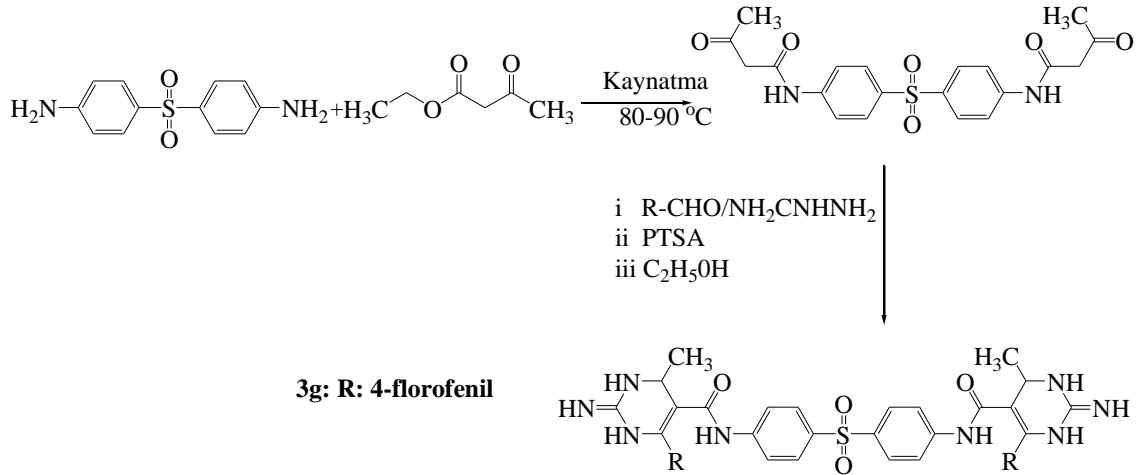
Şekil 2.32. Zn (ClO<sub>4</sub>). 6H<sub>2</sub>O katalizörlüğünde Traubee Schwarz reaksiyonu ile dihidropirimidinlerin eldesi.

Aswin ve ark. (2014a) ise 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on ve tiyonları katalizör olarak *p*-dodesilsulfonik asit kullanarak çözücüsüz ortamda, 80 °C'de sentezlemişlerdir (Şekil 2.33.).



Şekil 2.33. *p*-dodesilsülfonik asit katalizörlüğünde ise 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on ve tiyonların eldesi.

Ali ve ark. (2011), bis dihidropirimidin bileşiklerini sentezlemiş ve sentezlenen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv' ye karşı antimikobakteriyal aktivitesi ve izoniyazid (INH) direncini çalışmışlardır (Şekil 2.34.).



Şekil 2.34. Bis dihidropirimidin bileşiklerinin eldesi ve 3g bileşiği.



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1 DeneYlerde kullanılan kimyasal maddeler**

DeneYlerde kullanılan kimyasal maddeler, analitik saflıkta olup Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich gibi firmaların ürünleridir.

Ayrıca saflaştırma işlemlerinde ve organik preparatların hazırlanmasında, preparatif organik kimyada çözücü olarak kullanılan çok çeşitli organik çözücüler de denenmiş ve bunlardan birçoğu kullanılmıştır.

##### **3.1.2. DeneYlerde kullanılan araç ve cihazlar**

DeneYlerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

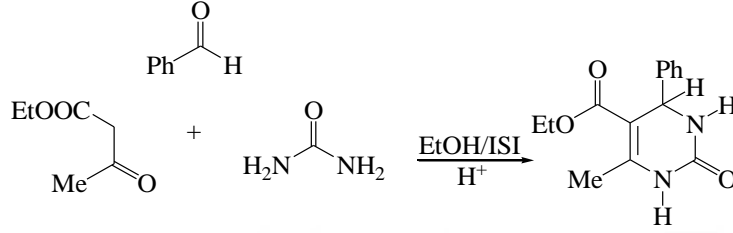
- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı.
- Heidolp 4100 Marka Rotary Evaporator.
- Memmert UN55 marka etüv.
- Shimadzu ATX224 marka hassas terazi.
- Leco 932 CHNS-O Elementel analiz.
- DC Alufolien kieselgen 60 F 254 merk TLC levhaları.
- Camag TLC (254/366 nm) lambası.
- Heidolph ve Wisd marka magnetik ısıtıcılar.
- Shimadzu IR Affinity-1 Spektrofotometre.
- $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR için Agilent 400/54/A5C Premium marka NMR cihazı.

#### **3.2. Yöntem**

##### **3.2.1. Kullanılan sentez yöntemleri**

Bu tez çalışması kapsamında multikomponent halkalanma reaksiyonlarından olan Biginelli reaksiyonu koşullarına göre çalışıldı.

Biginelli reaksiyon; ilk olarak İtalyan bilim insanı Biginelli, 1893'de, etilasetoasetat, benzaldehit ve üre'yi kullanarak üç bileşenli halkalanma reaksiyonunu gerçekleştirmiş ve yayınlamıştır. Biginelli reaksiyonu olarak adlandırılan bu özel isimli reaksiyon, etanol içinde çözülmüş üç bileşenin geri soğutucu altında ısıtılması ve bir kısım HCl'nin katalitik olarak etkimesinden meydana gelmektedir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Biginelli reaksiyonu.

Deneysel çalışma metotları dahilinde kimyasal reaksiyonların verimi ve hızı üzerinde etkili olan sıcaklık, zaman, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yapısı gibi etkenler de göz önünde bulundurularak, en uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışıldı.

Bu çalışma kapsamında hem verimi hemde ürün saflığını arttırmak için çözücü olarak gliseral asetik asit kullanıldı. Ayrıca etilasetoasetat yerine dibenzoilmetan, üre yerine aminotetrazolve çeşitli aromatik aldehytler kullanılarak yeni ve farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip pirimidin bileşikleri sentezlendi.

Sentezlenen maddelerin yapılarının aydınlatmasında elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C NMR yöntemleri kullanıldı. Spektroskopik analizlerden elde edilen verilerin yorumlanarak değerlendirilmesinde bazı yardımcı kitaplardan ve ilgili makalelerden yararlandı.

### 3.2.2. Hesaplamalı kimya

Sentezlenen tüm yeni pirimidin türevlerinin 3D geometrileri ve elektronik yapıları hakkında bilgi elde etmek için Gaussian09W yazılım paketi ile B3LYP/6-31G (d, p) seviyesinde DFT (Density Functional Theory) çerçevesinde çalışıldı.

Hesaplamalar sonucunda moleküllerin E<sub>HOMO</sub>, E<sub>LUMO</sub> ve ΔE gap gibi enerji değerleri elde edildi ve yorumlandı.

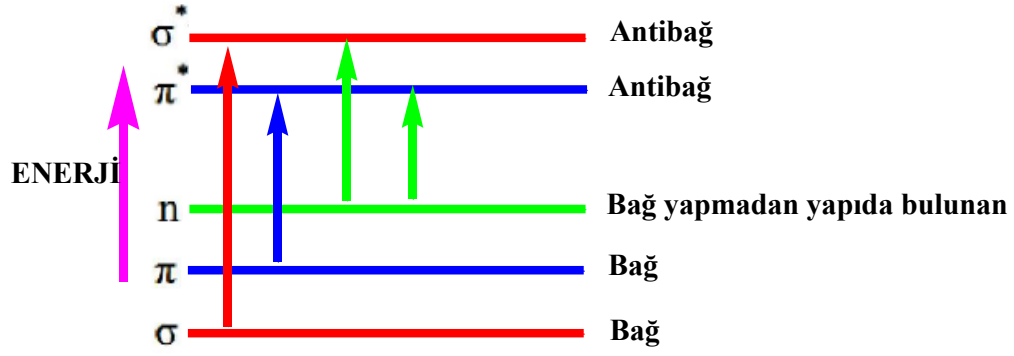
Molekül orbitalleri bağ ve karşı bağ olmak üzere iki gruba ayrılır. Işın soğurulunca elektronik uyarıya yol açar ve bir elektron düşük enerjili bir elektronik düzeyden dahayüksek enerjili bir düzeye geçer. Yani temel düzeyden uyarılmış düzeye geçiş basitçe elektronun en yüksek enerjili dolu bir molekül yörüngesinden (HOMO”Highest Occupied Molecular Orbital”), en düşük enerjili boş bir molekül yörüngesine (LUMO” Lowest Unoccupied Molecular Orbital”) geçişine karşılık gelir. Buradaki HOMO ve LUMO moleküllerin sınır orbitalleridir.

Bir molekülde tam doldurulmuş en yüksek moleküler sınır orbital HOMO’dur. Bu orbitalin enerjisi de  $E_{HOMO}$  olarak adlandırılır.  $E_{HOMO}$ , başka bir ifadeyle, molekülkararlı durumda iken molekülden koparılması en kolay olan elektronunkoparılabilmesi için moleküle verilmesi gereken enerji olarak tanımlanabilir.

Bir moleküldeki doldurulmamış en düşük moleküler sınır orbital LUMO olarak tanımlanır. HOMO’da bulunan bir elektron uyarıldığında elektronun yerleşeceği ilk sınır orbitaldir.  $E_{LUMO}$ , LUMO’daki bir elektronun moleküle bağlanma enerjisi olarak tanımlanır.

Elektronun enerji almadan önce içinde bulunduğu orbitale bağ orbitali, enerji aldıktan sonra içinde bulunduğu orbitale ise karşı bağ orbitali denir. Elektronun HOMO yörüngesinden LUMO yörüngesine geçişine karşılık gelir.

Organik moleküllerde tek bağlarla ilgili sigma ( $\sigma$ ) molekül orbitalleri olarak gösterilirler ve buna karşı olan elektronlar  $\sigma^*$  elektronlarıdır. Bir organik moleküldeki çifte bağ, iki tür moleküler orbitali içerir, bir çift bağ elektronuna karşılık olan sigma ( $\sigma$ ) orbitali ve diğer elektron çiftiyle ilgili olan pi ( $\pi$ ) molekül orbitalidir. Pi orbitalleri, atomik p orbitallerinin paralel çakışmasıyla oluşur.  $\sigma$  ve  $\pi$  elektronlarına ek olarak, organik bileşiklerin çoğunda ayrıca bağ yapmayan elektronlarda vardır. Bu ortaklanmamış elektronlar  $n$  sembolleriyle gösterilir. Sonuç olarak dört tip elektronik geçişi ( $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$  ve  $\pi \rightarrow \pi^*$ ) tanımlamak mümkündür (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Elektronik moleküler enerji seviyeleri.

**a-  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  geçişleri;** Molekülde bir  $\sigma$  bağ orbitalinde yer alan elektronun, ışın enerjisi soğurarak karşı gelen antibağ orbitaline ( $\sigma^*$ ) uyarılmasıdır. Bu durum “molekül,  $\sigma$ ,  $\sigma^*$  uyarılmış konumda” diye tanımlanır. Diğer elektronik geçişlere göre  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  geçişlerini sağlamak için gerekli enerji oldukça yüksektir.

**b-  $n \rightarrow \sigma^*$  geçişleri;** Ortaklanmamış elektron çiftleri içeren doymuş bileşikler bu tür geçişleri gösterebilirler. Genelde bu geçişler  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  geçişlerinden daha az enerji gerektirir.

**c-  $n \rightarrow \pi^*$  ve  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişleri;** Soğurma spektroskopisinin organik bileşiklere uygulamalarının çoğu  $n$  veya  $\pi$  elektronlarının  $\pi^*$  uyarılmış düzeyine geçişine dayanır. Çift bağ içeren alifatik bileşikler ile aromatik bileşiklerde  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişi gözlenmekle beraber en düşük enerjili geçiştir.  $n \rightarrow \pi^*$  türü geçişler heteroatom içeren bileşiklerde gözlenir ve bu geçişlerin şiddeti  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerine oranla daha azdır (Mustroph, 1991).

HOMO ve LUMO orbitalleri bir molekül için o molekülün elektron verebilme (nükleofil) ve elektron alabilme (elektrofil) yeteneklerinin bir göstergesidir. Bir molekülün HOMO enerjisinin yüksek olması nükleofilik karakterinin yüksek olacağı anlamında yorumlanır. Benzer şekilde yüksek LUMO enerjisine sahip moleküller ise yüksek elektrofilliğe sahip şeklinde yorumlanır.

HOMO ve LUMO orbitallerinin hangi atom üzerinde olduğunu bilmek, o molekülde hangi atomların nükleofil hangisinin elektrofil olarak etkili olduğunu bize gösterir ki bu da tepkimenin nasıl gerçekleşeceği konusunda bilgi verir. Yani molekülün HOMO ve LUMO orbitallerine bakarak bu molekülün hangi atomlarının elektron vererek bağ yapmaya uygun olduğunu hangi atomlarının ise elektron alarak bağ yapmaya uygun olduğunu görebiliriz. Yani HOMO elektron verici LUMO orbitalleri ise elektron alıcıdır.



### 3.2.2.1. Moleküler modelleme ve teorik yöntemler

Bir sistemin fizikokimyasal özellikleri o sisteme ait Schrödinger denkleminin çözümü ile elde edilir. Çok parçalı sistemler için Schrödinger denkleminin çözümü mümkün olmadığından, yaklaşık yöntemler geliştirilmiştir. Bu nedenle çok elektronlu sistemler için matematiksel yaklaşımlar yapılarak, yaklaşık çözüm yöntemleri geliştirilmiştir (moleküler mekanik (MM), yarı-deneysel ve *ab initio* yöntemleri vb.).

Yaklaşık çözüm yöntemleri kuantum mekaniği uygulamalarında büyük önem taşırlar. Teorik olarak geliştirilen yöntemler arasındaki farklılıklar hesaplamalarda kullandıkları yaklaşımlardan kaynaklanmaktadır.

#### 3.2.2.1.1. Molekül modellemede kullanılan yöntemler

##### 3.2.2.1.1.1. Yarı deneysel yöntemler

Yarı deneysel yöntemlerin, moleküler mekanik ve *ab initio* yöntemlerden belirgin farkları olduğu söylenebilir. Hesaplama süresi *ab initio* hesaplamalarıyla karşılaştırılmayacak kadar kısadır. Çok küçük sistemler için kullanılabilir gibi büyük moleküler sistemler için de kullanılabilir. Yarı deneysel yöntemlerden bazıları CNDO, INDO, MINDO/3, NDDO, AM1, ve PM3 olarak verilebilir. Hesaplamalarda kuantum mekanik yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerde moleküler parametrelerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Hesaplamalar kolaylaştırmak için deneysel verilerden elde edilen parametreler programlarda girdi olarak kullanılmaktadır. Yarı deneysel ve *ab initio* yöntemleri ile elde edilen sonuçların doğruluğu ve hesaplama maliyeti açısından birbirinden farklılık gösterirler. Yarı deneysel yöntemlerle hesaplamalar zaman açısından oldukça kullanışlıdır ve iyi parametre setlerinin olduğu sistemlerde hem nitel hem de nicel açıdan yapılar hakkında doğru tahminler verir.

### 3.2.2.1.1.2. Ab initio yöntemler

*Ab initio* moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır ve bu yöntemler ile yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. *Ab initio* yöntemleri, yarıdeneysel yöntemlerin tersine, ilgilenilen molekül için ışık hızı, Planck sabiti, elektronların kütlesi gibi temel fiziksel sabitler hariç deneysel değerler kullanmaz (Jensen, 1999). Hesaplama süresi yarı deneysel yöntemlere göre çok daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazıbasitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur. Hesaplama süresi, molekülü veya moleküler sistemi içeren elektron sayısına bağlıdır. Moleküllerin titreşim spektrumlarının ve kuvvet alanlarının kuantum mekaniksel *ab initio* yöntemler ile hesaplanması Pulay'ın (1969), klasik çalışmasına dayanır. Bu çalışmada, kuvvet veya gradyent yöntemi önerilmiştir. Bu yöntem çok atomlu moleküllerinin kuvvet alanlarının hesaplanmasında yaklaşık sonuç verir. Pulay'ın bu çalışmasında atomlara etki eden kuvvetlerin *ab initio* yöntemlerde analitik olarak elde edilebileceği gösterilmiş ve Hartree-Fock elde edilmiştir. İkinci ve daha üst mertebeden analitik türevlerin elde edilmesi kuantum mekaniksel hesaplama yöntemleri için çok büyük bir gelişme olmuştur. *Ab initio* yöntemlerden Hartree-Fock (HF), yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) için enerji ifadesinin 1. ve 2. analitik türevleri alınarak spektroskopik büyüklüklerin hesabı için kullanılmıştır (Pople ve ark., 1979).

#### 3.2.2.1.1.2.1. Hartree-Fock yöntemi

Hartree-Fock hesaplamalarında molekülün dalga fonksiyonu, bazı fonksiyonlarından yararlanılarak oluşturulduktan sonra, Schrodinger dalga denklemi çözülerek enerji özdeğerleri bulunur. Daha sonra, varyasyon yöntemi kullanılarak enerji minimize edilir ve en uygun enerji özdeğerleri ve frekanslar saptanır. Bu hesaplamalar, Hartree-Fock öz uyumlu alan (HF-SCF) kuramı yardımıyla gerçekleştirilebilir. Hartree-Fock hesaplamalarında, merkezi alan yaklaşıklığı kullanılır. Merkezi alan yaklaşıklığında, coulomb elektron-elektron itme potansiyeli başlangıçta hesaba alınmaz. Ancak, bu itme potansiyelinin net etkisi, daha sonra düzeltme olarak hesaba katılır. Bu yöntemde, herhangi bir elektronun, kendisinin dışındaki tüm elektronların ve çekirdeğin

oluşturacağı ortalama küresel potansiyel alan içinde hareket edeceği varsayılır. Bu kuram, ilk başta çok elektronlu atomlar için türetilmiş ve daha sonra moleküllere de uygulanmıştır. Schrodinger denklemi, atom içindeki bir elektron için çözülür ve ortalama küresel potansiyel bulunur. Bu yöntem, atomdaki tüm elektronlar için tekrarlanır. Hesaplamaların bir döngüsü sonucunda, geliştirilmiş dalga fonksiyonlarının bir takımına sahip oluruz. Bu geliştirilmiş dalga fonksiyonları da, ortalama küresel potansiyel hesabı için kullanılır ve bu çeşit hesaplamalar, tekrar tekrar yapılır. Bu döngü, en düşük enerjiyi verecek dalga fonksiyonunu bulana dek sürer. Bu yöntemde göre her elektron, çekirdeğin çekici alanı ve öteki elektronların varlığı nedeniyle oluşan itme etkileşmelerinin ortalama etkisini hesaba katan bir etkin potansiyelde hareket eder (Bransden ve Joachain, 1999).

### 3.2.2.1.1.2.2. Yoğunluk fonksiyonu teorisi

HF modeli korelasyon yani zıt spinli elektronlar arası etkileşim enerjilerini dikkate almaz. Eğer enerji ifadesi elektron yoğunluğuna bağlı ise bu Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (Density Functional Theory; DFT) olarak bilinir.

DFT teorisi kuantum mekaniğinde Slater'in çalışmalarına göre geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu yöntem elektron yoğunluğuna ait genel bazı fonksiyoneller ile elektron korelasyonunu modellemektedir. Bu yöntemler gelişimleri, 1964 yılında yayınlanan Hohenberg-Kohn Teoreminden kaynaklanmıştır. Hohenberg-Kohn Yöntemi temel haldeki enerji ve yoğunluğu tam olarak gösterebilecek tek bir fonksiyonelin olduğunu hesaplar. Fakat fonksiyonelin şekli hakkında tam bir bilgi vermez. Kohn-Sham'in çalışmalarını takiben DFT yöntemlerinde kullanılan yaklaşık fonksiyoneller, enerjiyi bir takım değişik terimlere ayırırlar. DFT, atom ve moleküllerin elektronik yapısını incelemek için geliştirilen bir yöntemdir. DFT yöntemleri çok elektronlu dalga fonksiyonu  $\psi (r_1, r_2, \dots)$ , yerine elektron yoğunluğunu  $\rho (r)$  kullanır. DFT ile HF yöntemi birbirinden çok farklı olmakla birlikte bazı bakımlardan da benzerlik göstermektedir.

DFT'nin HF yöntemi ile benzerlikleri şunlardır:

- i) Çok elektronlu dalga fonksiyonu, tek elektron orbitalerinden meydana gelir.
- ii) Elektron yoğunluğu ve dalga fonksiyonu SCF yaklaşımı ile bulunur.

Hohenberg, Kohn ve Sham'in geliştirdiği DFT yöntemi, üniform bir elektron gazının "değişim" ve "korelasyon" enerjilerinin yoğunluğu ile hesaplanabileceği temeline dayanır (Foresman ve Frish 1996). HF teorisinde çok elektronlu bir dalga fonksiyonu bir Slater determinantı ile gösterilir. Bu determinant, moleküldeki elektron sayısına eşit sayıda, tek elektronlu dalga fonksiyonu ile kurulur. DFT tek elektronlu fonksiyonları düşünür. Fakat HF teorisi, n elektronlu dalga fonksiyonunu hesaplariken, DFT sadece toplam elektronik enerji ve elektron yoğunluğu dağılımını hesaplamayı amaçlar. DFT'de temel prensip, molekülün toplam elektronik enerjisinin, toplam elektronik yoğunluğu ile bağlantılı oluşudur. Bu fikir 1964 yılında Hohenberg ve Kohn'un, bir sistemin temel hal ve enerjisini elektron yoğunluğu ile göstermeleri ile ortaya çıkmıştır.



## 4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

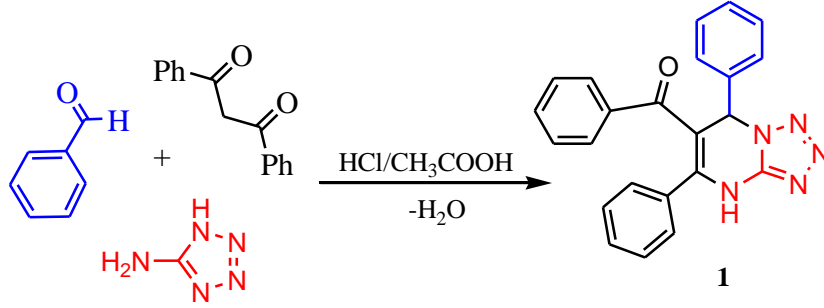
### 4.1. Sentez Çalışmaları

#### 4.1.1. Genel prosedür

100 ml' lik bir cam balon içerisine 10 ml asetik asit, 1.6 mmol dibenzoilmetan, 1.1 mmol 5-aminotetrazol, 1.1 mmol aromatik aldehit ve katalizör olarak bir damla hidroklorik asit konarak 8 saat asetik asitin kaynama noktasında kaynatıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra katı madde uygun çözücüde kristallendirildi.

##### 4.1.1.1. (5,7-Difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1)

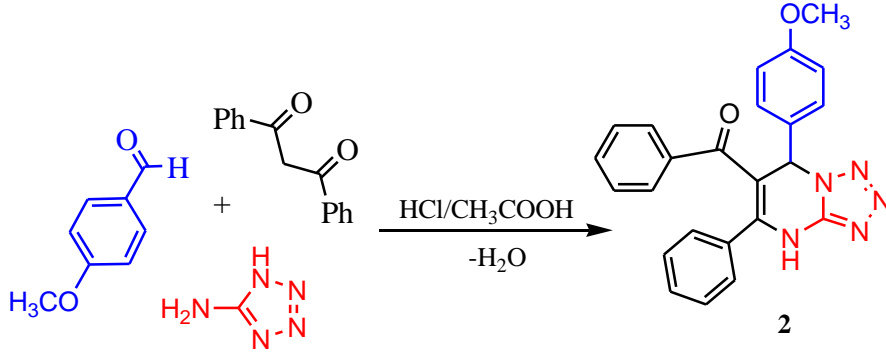
Metanolden kristallendirilen 1 bileşiğinin (Şekil 4.1.) erime noktası: 275-276 °C ve reaksiyon verim %64 olarak tesbit edildi.



Şekil 4.1. 1 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

##### 4.1.1.2. (7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (2)

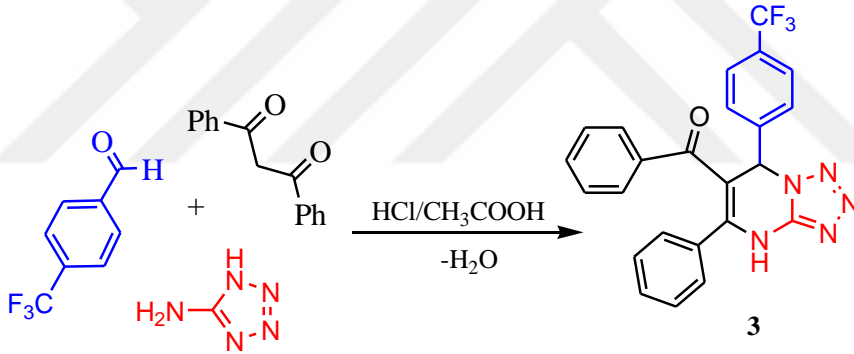
Etanolden kristallendirilen 2 bileşiğinin (Şekil 4.2.) erime noktası: 268-270 °C ve reaksiyon verim %63 olarak tesbit edildi.



Şekil 4.2. 2 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

#### 4.1.1.3. Fenil (5-fenil-7-(4-(triflorometil)fenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin 6-il)metanon (3)

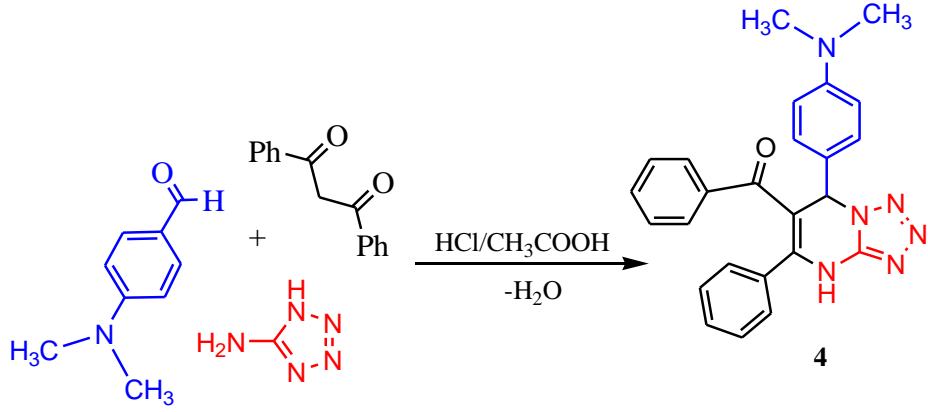
Etanolden kristallendirilen 3 bileşiğinin (Şekil 4.3.) erime noktası: 262-263 °C ve reaksiyon verimi %59 olarak tesbit edildi.



Şekil 4.3. 3 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

#### 4.1.1.4. (7-(4-(Dimetilamino) fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il) (fenil) metanon (4)

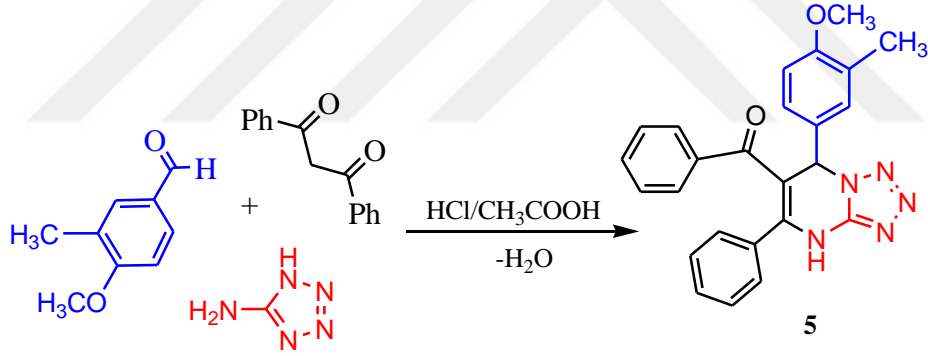
Toluenden kristallendirilen 4 bileşiğinin (Şekil 4.4.) erime noktası: 250-251 °C ve reaksiyon verim %61 olarak tesbit edildi.



Şekil 4.4. 4 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

#### 4.1.1.5. (7-(4-metoksi-3-metilfenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (5)

Metanolden kristallendirilen 5 bileşiğinin (Şekil 4.5.) erime noktası: 263-264 °C ve reaksiyon verim %65 olarak tesbit edildi.



Şekil 4.5. 5 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

## 4.2. Hesaplamalı Kimya

Kimyasal hesaplamalarda Gaussian 09W paket programı kullanıldı. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ile B3LYP/6-31G (d, p) seviyesinde kuantum kimyasal metotları aracılığıyla elde edilen bileşiklerin elektronik yapıları incelendi.

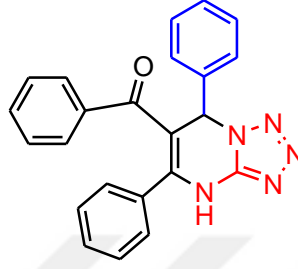




## 5. BULGULAR

### 5.1. (5,7-Difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1)(C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O)

1 Bileşiminin yapısı Şekil 5.1.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.1. 1 Bileşiminin yapısı.

Erime Noktası: 275-276 °C

Verim(%): 64

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O: 379,41 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	72.81	4.52	18.46
Bulunan(%)	72.80	4.54	18.48

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):

3219 ve 3086 (Pirimidin NH)

2972 (Alifatik CH)

1695 (Benzoil karbonili)

1629, 1587, 1548(C=C, C=N)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm:

δ=11.33 (s, 1H, NH)

δ=7.47-6.98 (m, 15H, aromatik)

δ=6.91 (s, 1H, C<sub>4</sub>)

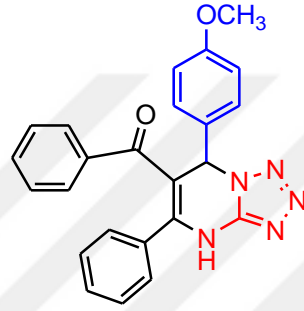
$^{13}\text{C}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm:

$\delta$ =194.77 (Benzoil karbonili)

$\delta$ =172.58, 149.72, 145.24, 140.37, 139.25, 133.83, 131.68, 130.46, 130.16, 129.19, 129.03, 128.42, 128.03, 127.92, 107.83, 60.96.

**5.2. (7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2)( $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ )**

2 Bileşiminin yapısı Şekil 5.2.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.2. 2 Bileşiminin yapısı.

Erime Noktası: 268-270 °C

Verim(%): 63

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ : 409,15g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	70.40	4.68	17.10
Bulunan(%)	70.39	4.65	17.09

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

3217(Pirimidin NH)

3086, 2966 (Alifatik CH)

1695 (Benzoil karbonili)

1627, 1587, 1546(C=C, C=N)

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm:

$\delta$ =11.94 (s, 1H, NH)

$\delta$ =7.41-7.00 (m, 14H, aromatik)

$\delta=6.86$  (s, 1H, CH)

$\delta=2.50$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

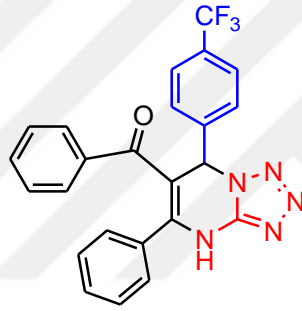
<sup>13</sup>C-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm:

$\delta=194.41$  (Benzoil karbonili)

$\delta=169.10, 159.24, 149.66, 149.13, 144.40, 138.70, 133.34, 131.29, 131.27, 129.94, 128.89, 127.96, 114.00, 107.60, 60.00, 55.04, 28.69.$

### 5.3. Fenil (5-fenil-7-(4-(triflorometil)fenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metanon (3)(C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O)

3 Bileşiminin yapısı Şekil 5.3.'te gösterildiği gibidir.



Şekil 5.3. 3 Bileşiminin yapısı.

Erime Noktası: 262-263 °C

Verim(%): 59

C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O: 447,13 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	64.43	3.60	15.65
Bulunan(%)	64.44	3.62	15.62

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):

3217, 3086(Pirimidin NH)

1695 (Benzoil karbonili)

1629, 1585, 1548 (C=C, C=N)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm:

$\delta=11.96$  (s, 1H, NH)

$\delta=7.74-6.98$  (m, 14H, aromatik)

$\delta=6.44$  (s, 1H,CH)

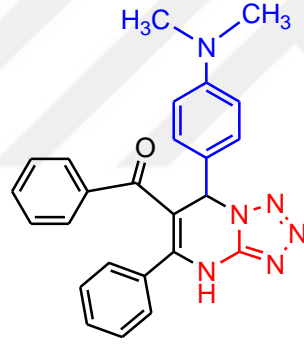
$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm:

$\delta=194.36$  (Benzoil karbonili)

$\delta=169.10, 149.66, 149.13, 145.94, 144.40, 138.70, 133.34, 131.29, 131.27, 129.94, 128.89, 127.96, 125.69, 122.09, 106.65, 59.93, 22.68.$

**5.4. (7-(4-(Dimetilamino) fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) (fenil) metanon(4)( $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ )**

4 Bileşiminin yapısı Şekil 5.4.'te gösterildiği gibidir.



Şekil 5.4. 4 Bileşiminin yapısı.

Erime Noktası: 250-251 °C

Verim(%): 61

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ : 422,19 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	71.07	5.25	19.89
Bulunan(%)	71.09	5.22	19.90

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

3216 (Pirimidin NH)

1692 (Benzoil karbonili)

1627, 1582, 1550 (C=C, C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm:

δ=11.94 (s, 1H, NH)

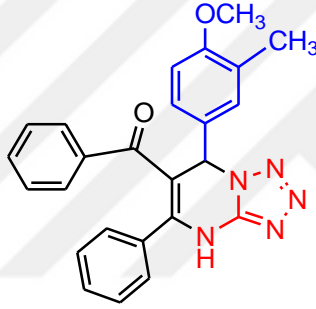
δ=7.75-6.94 (m, 14H, Aromatik)

δ=6.44 (s, 1H, CH)

δ=2.82 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

**5.5. (7-(4-metoksi-3-metilfenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (5)(C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)**

5 Bileşiminin yapısı Şekil 5.5.'te gösterildiği gibidir.



Şekil 5.5. 5 Bileşiminin yapısı.

Erime Noktası: 263-264°C

Verim(%): 65

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 423,17g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	70.91	5.00	16.54
Bulunan(%)	70.90	5.01	16.56

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>):

3214 (Pirimidin NH)

1687 (Benzoil karbonili)

1650, 1588, 1559 (C=C, C=N)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm:

$\delta=11.96$  (s, 1H, NH)

$\delta=7.35-6.80$  (m, 13H, Aromatik)

$\delta=6.64$  (s, 1H, CH)

$\delta=3.84$  (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ )

$\delta=2.15$  (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ).



## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

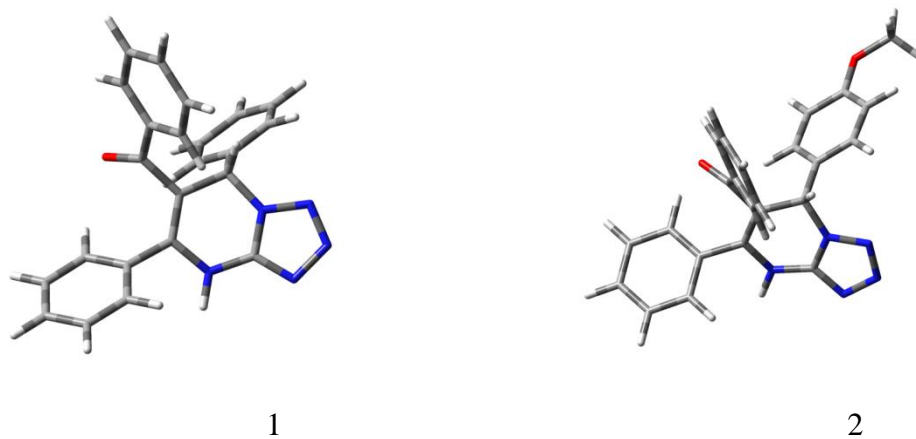
### 6.1. Hesaplamalı Kimya

Sentezlenen tüm bileşikler için DFT yöntemi kullanılarak B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde optimize edilerek enerji hesaplamaları yapıldı. Bu hesaplamalar ile bileşikler hakkında bazı yapısal ve fizikokimyasal bilgiler elde edildi. Hesaplamalar sonucunda en yüksek dolu moleküler orbital ( $E_{HOMO}$ ), en düşük boş moleküler orbital ( $E_{LUMO}$ ) ve bu orbitaller arasındaki enerji farkları ( $\Delta E$ ) hesaplandı (Çizelge 6.1).

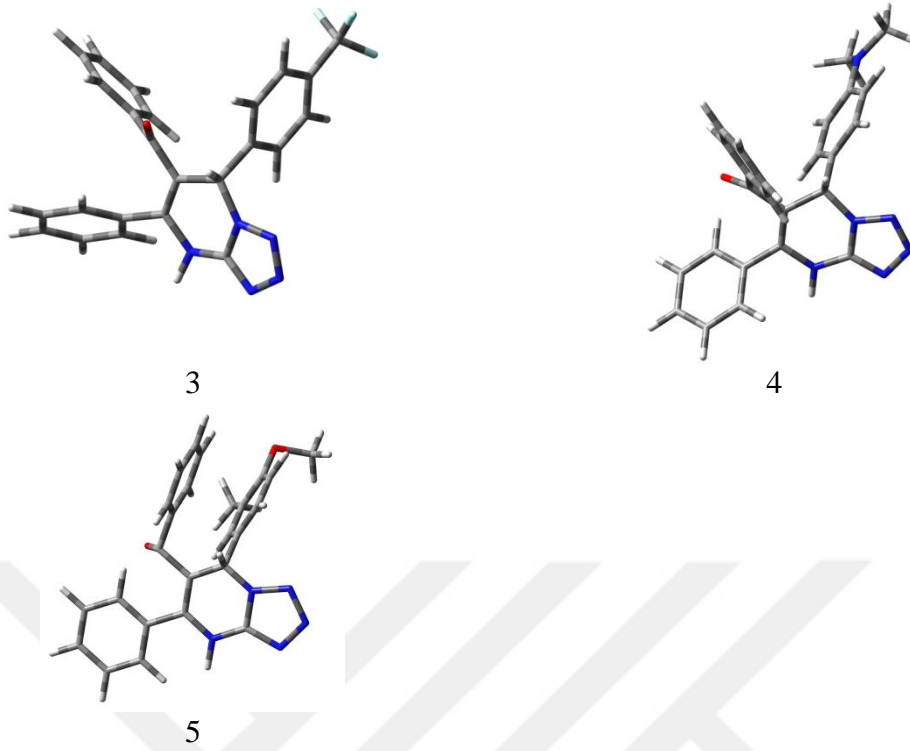
Çizelge 6.1. Sınır moleküler orbital enerjileri (HOMO ve LUMO) ve iç-sınır enerji farkı

Bileşikler	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)
1	-6.1793	-1.9146	4.2647
2	-6.0111	-1.8463	4.1648
3	-6.4392	-2.1653	4.2739
4	-5.2484	-1.7348	3.5136
5	-5.7488	-3.7955	1.9533

Hesaplamalar sonucu bileşiklerin yapısı ve optimize geometrileri elde edilmiş ve Şekil 6.1.'de gösterilmiştir.

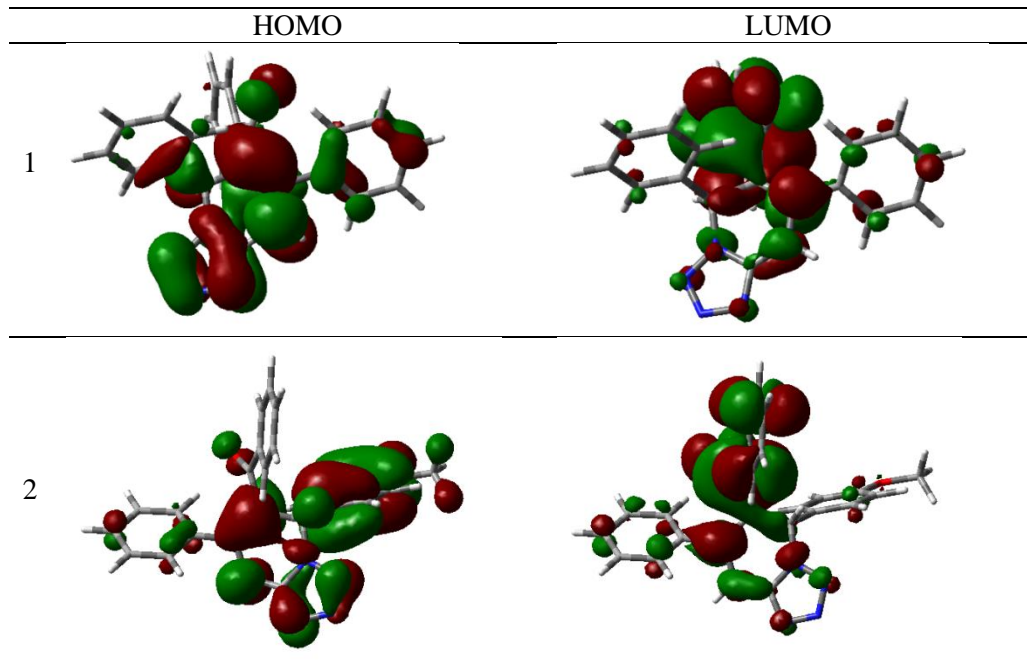


Şekil 6.1. Bileşiklerin optimize edilen konfigürasyonları ve yapıları.



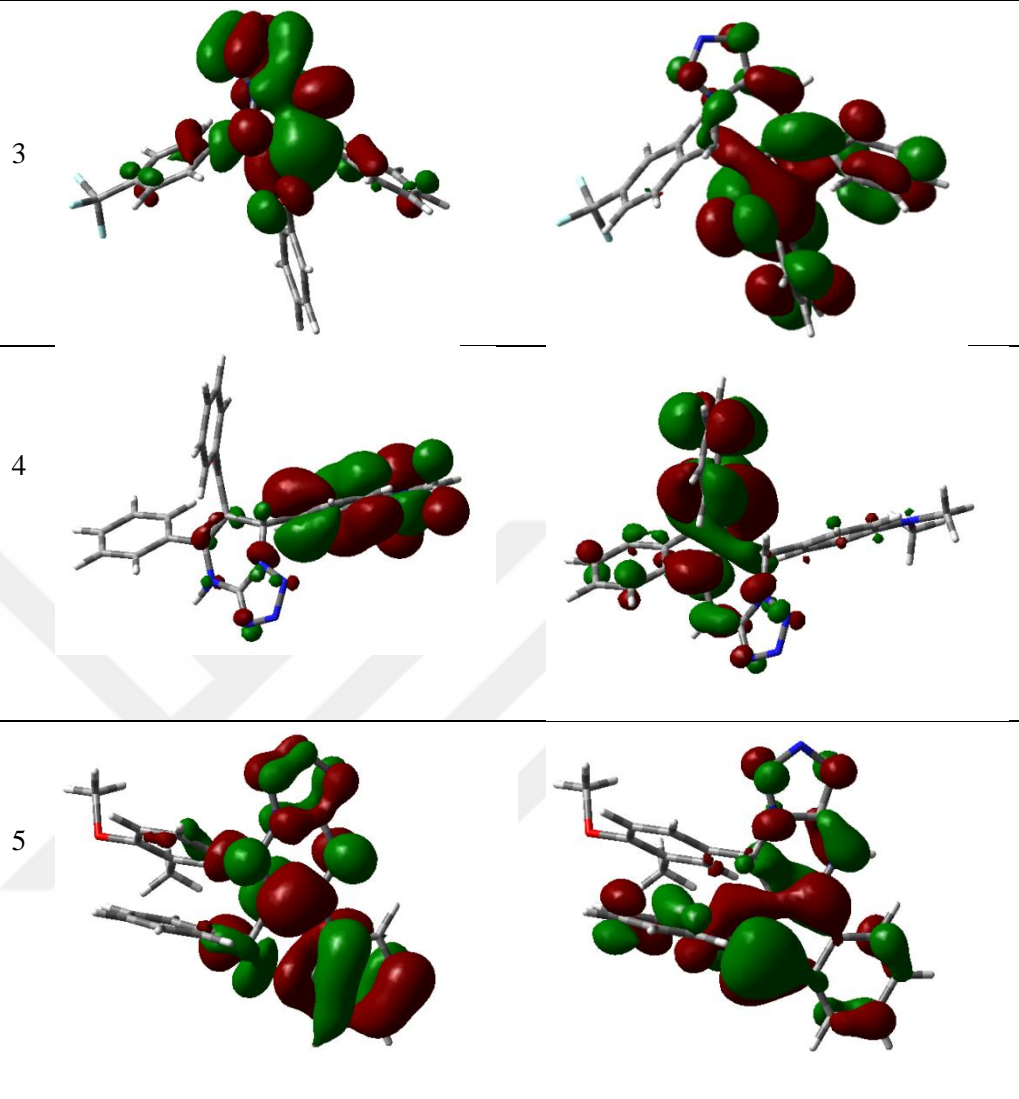
Şekil 6.1. Bileşiklerin optimize edilen konfigürasyonları ve yapıları, (devam ediyor).

Yapılan hesaplamalar sonucu sentezlenen bileşiklerin gaz fazında HOMO/LUMO diyagramları elde edilmiş ve Şekil 6.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 6.2. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri.

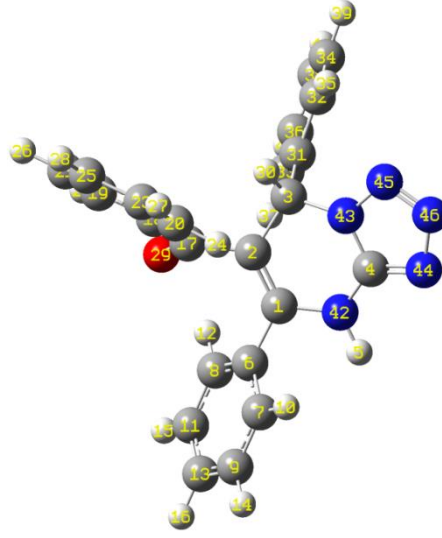




Şekil 6.2. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri, (devam ediyor).

Diyagramlardan da görüldüğü üzere 1, 2, 3 ve 5 nolu bileşiklerde HOMO, tetrazol (42, 43, 44, 45, 46) (Şekil 6.3) halkası üzerinde delokalize olmuş ve özellikle halkadaki heteroatomlarda maksimuma ulaşmıştır. 4 nolu bileşikte ise daha çok 4-*N,N*-dimetil fenil grubu üzerinde yoğunluğun daha fazla olduğu görülmektedir.

LUMO tüm moleküllerde benzoil halkasında delokalize olmuştur ve maksimuma ulaşmıştır (Şekil 6.2). 5 Bileşiğinin gap enerjisi en düşüktür dolayısıyla diğer bileşiklerle kıyaslandığında tepkimelere en elverişli durumdadır.

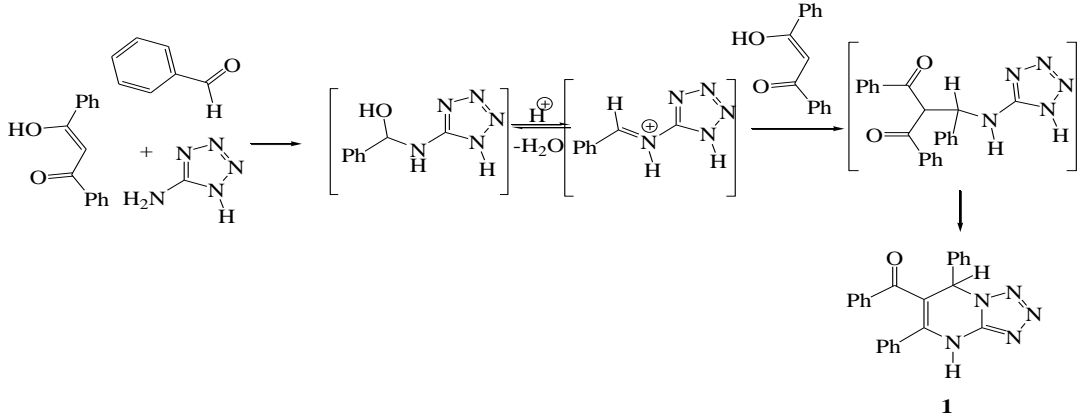


Şekil 6.3. Moleküllerdeki atomların numaralandırılmasına örnek.

## 6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri

### 6.2.1. (5,7-Difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1)

Sentezlenen 1 bileşiğinin reaksiyon mekanizması Şekil 6.4.' te gösterildiği gibidir.



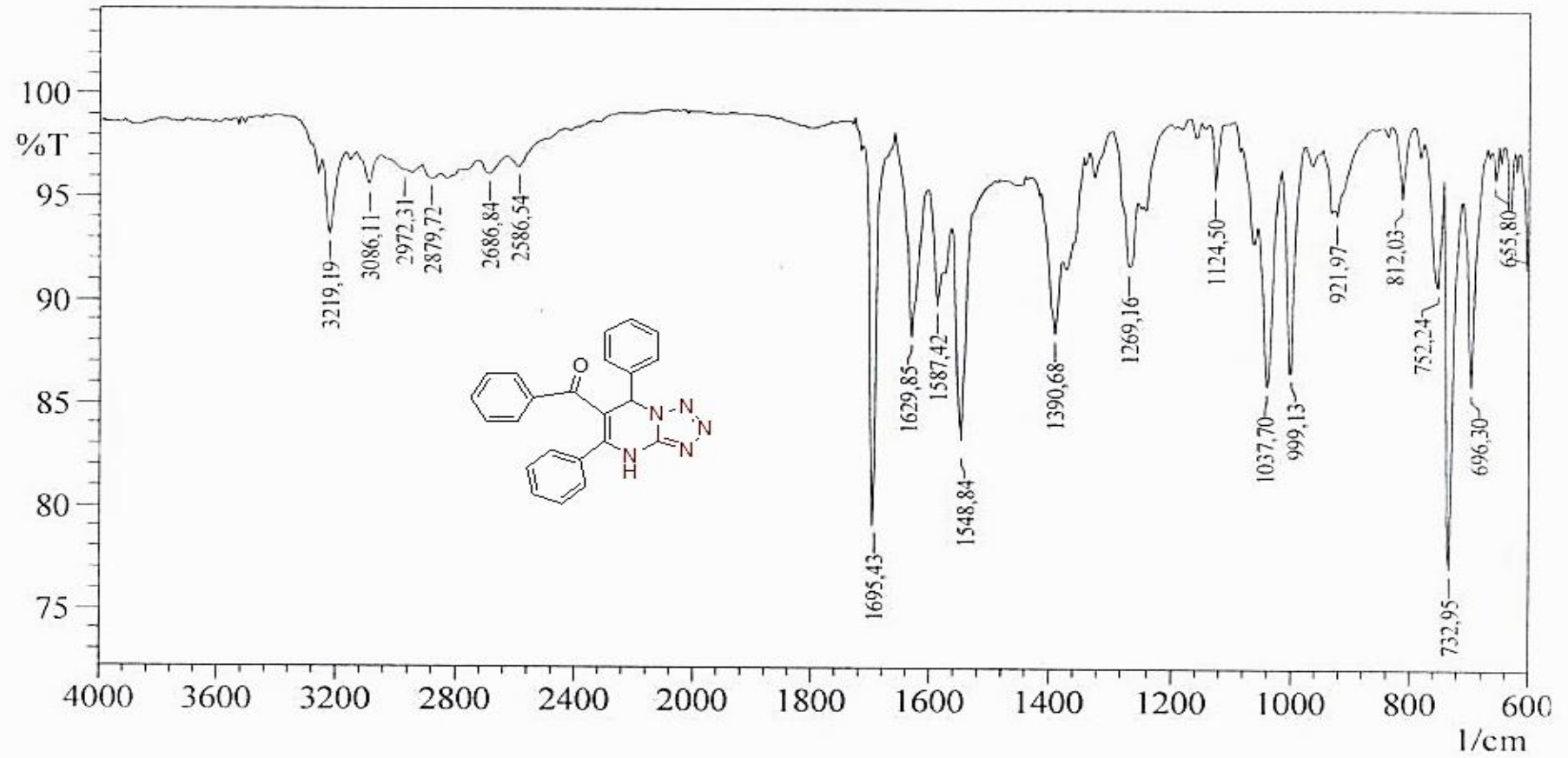
Şekil 6.4. 1 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

1 Bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.5.) 3219 ve 3086  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal NH, 2972  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal alifatik CH gerilme titreşim sinyalleri

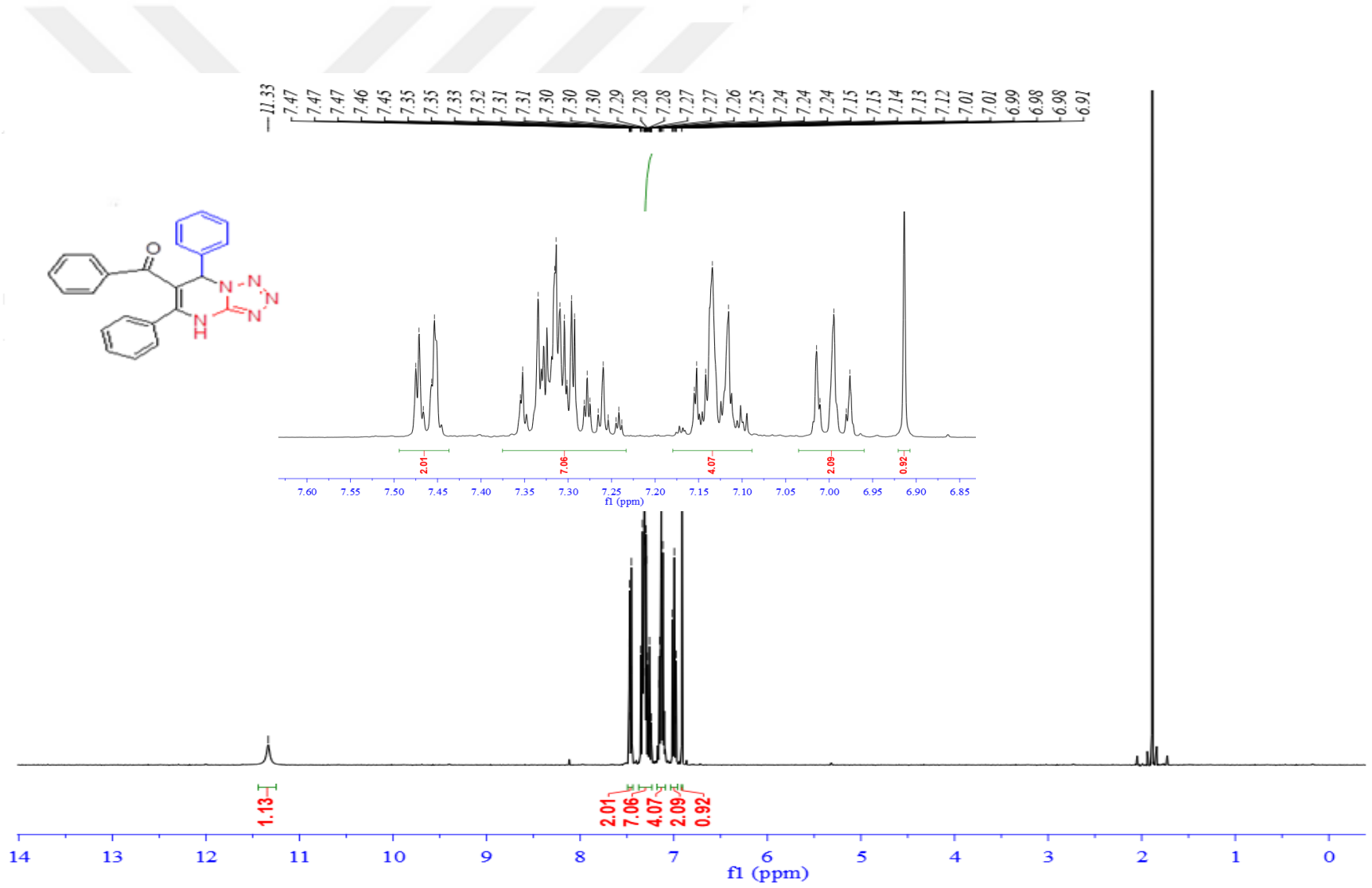
olarak yorumlanabilir.  $1695\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyal benzoil karbonil grubuna ve 1629, 1587, 1548 sinyaller ise halkada bulunan C=C, C=N gruplarına yorumlanabilir.

1 bileşiminin  $^1\text{H-NMR}$  ( $300\text{ MHz/DMSO}_{d6}$ ) spektrumunda (Şekil 6.6.),  $\delta=11.33$  ppm'de gözlenen singlet NH protonundan,  $\delta=7.47\text{-}6.98$  ppm'de gözlenen sinyalleri ise aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır.  $\delta =6.91$  ppm'de  $\text{C}_4\text{H}$  protonundan kaynaklanan singlet sinyal görülmektedir.

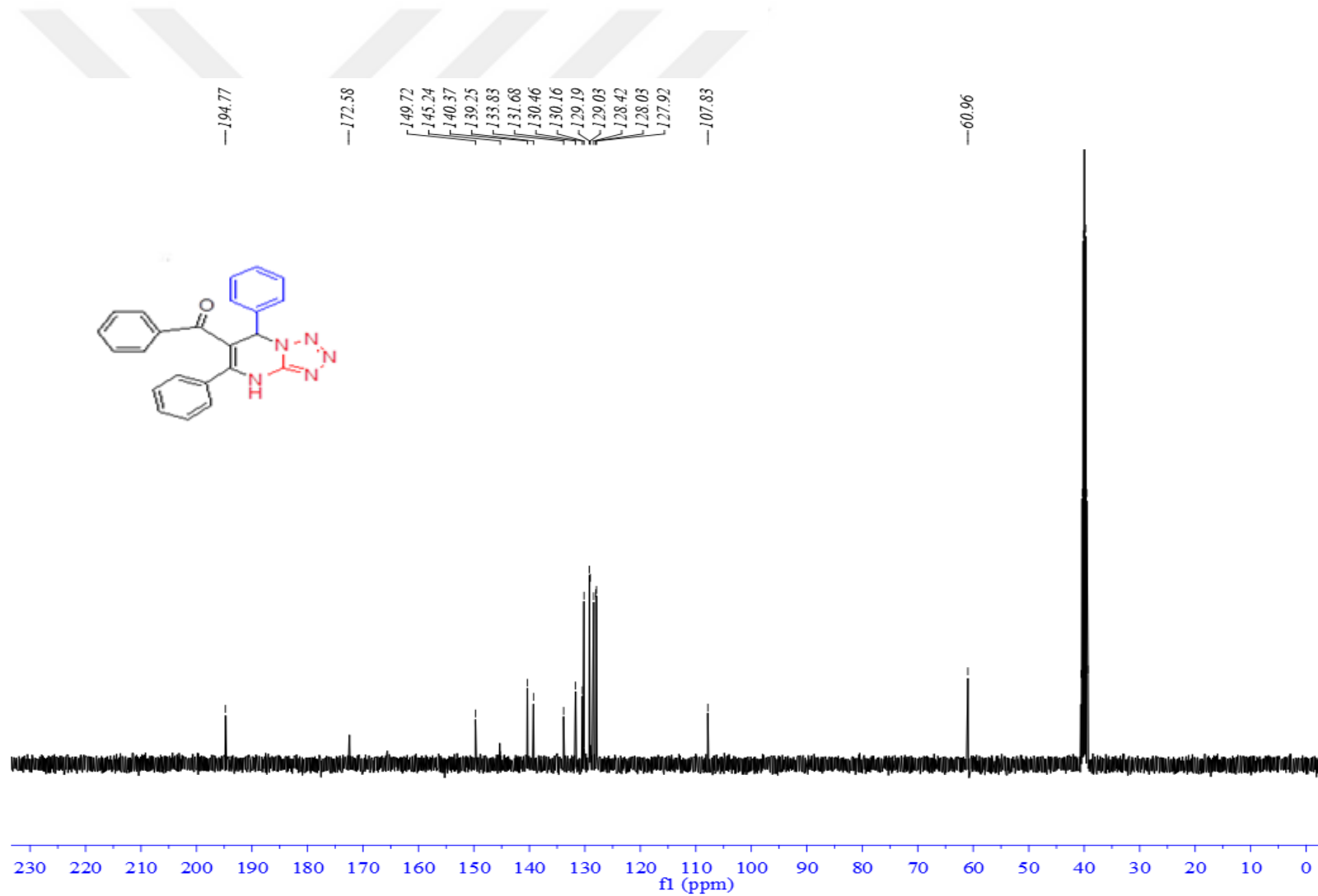
1 bileşiminin  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $75\text{ MHz/DMSO}_{d6}$ ) spektrumunda (Şekil 6.7.)  $\delta=194.77$  ppm' deki sinyal benzoil grubundaki karbona ait rezonans sinyalidir.  $\delta=172.58, 149.72, 145.24, 140.37, 139.25, 133.83, 131.68, 130.46, 130.16, 129.19, 129.03, 128.42, 128.03, 127.92, 107.83, 60.96$  ppm'deki sinyaller karbonlardan kaynaklanmaktadır. (Kuraitheerthakumaran ve ark., 2016).



Şekil 6.5. 1 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm<sup>-1</sup>).



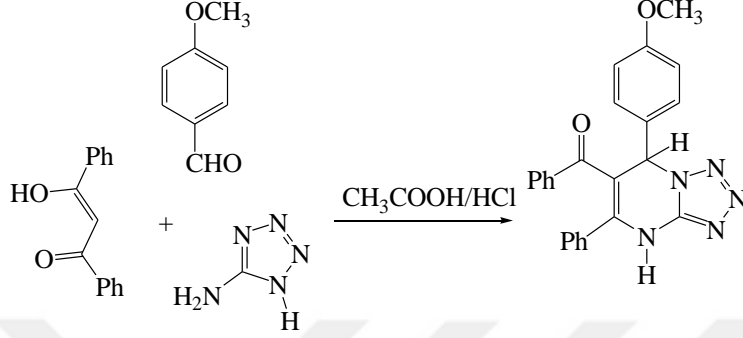
Şekil 6.6. 1 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO<sub>d6</sub>)



Şekil 6.7.1 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).

### 6.2.2. (7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2)

Sentezlenen 2 bileşiğinin sentez tepkimesi Şekil 6.8.' de gösterildiği gibidir.

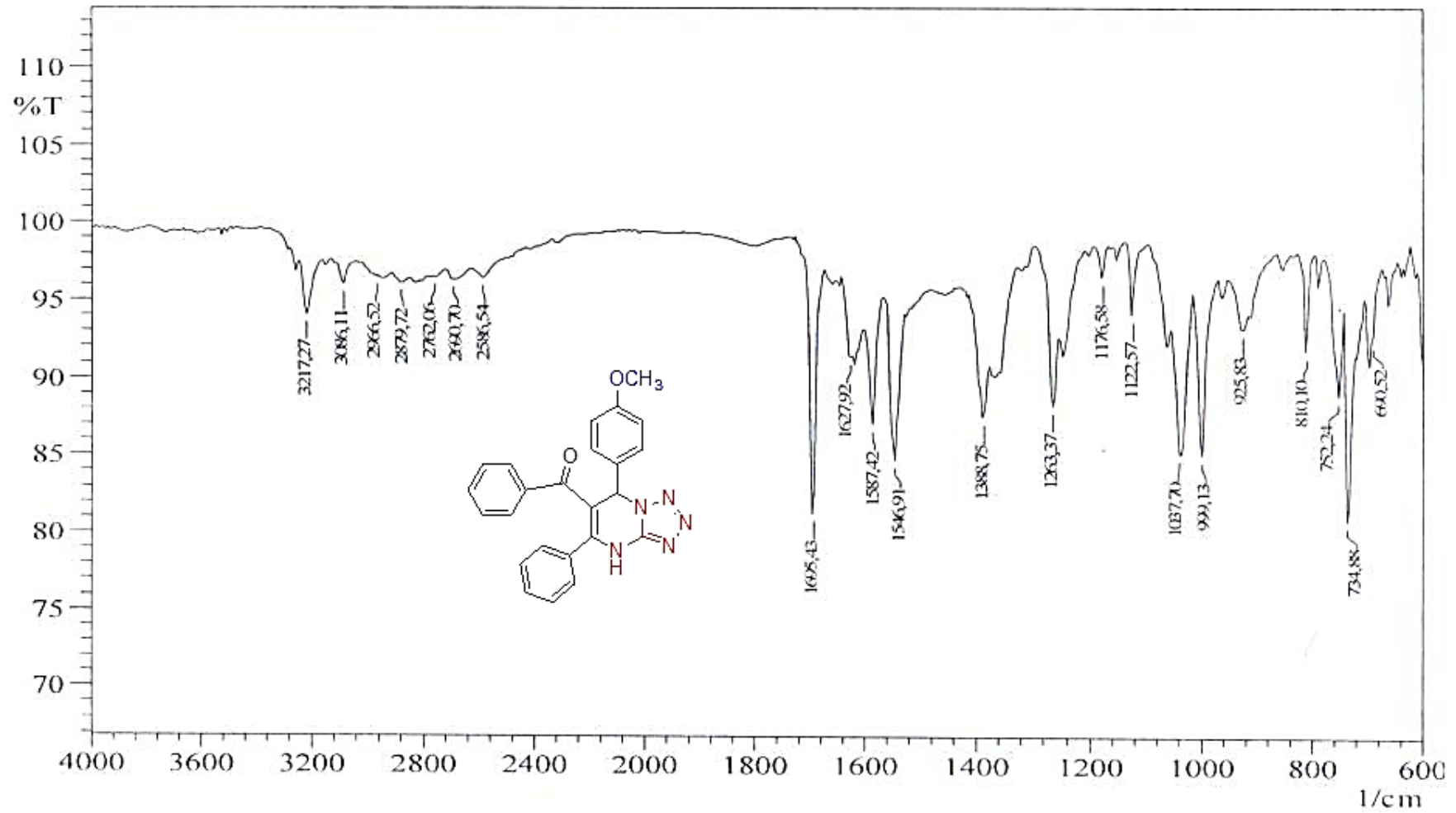


Şekil 6.8. 2 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

2 bileşiğinin IR (KBr) spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.9.)  $3217\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal NH gerilme titreşimini,  $3086$  ve  $2966\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen sinyal alifatik CH gerilme titreşim sinyali olarak yorumlanabilir.  $1695\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen benzoil karboniline ve  $1627$ ,  $1587$ ,  $1546$  gözlenen pikler ise C=C, C=N gruplarına ait olarak yorumlanabilir.

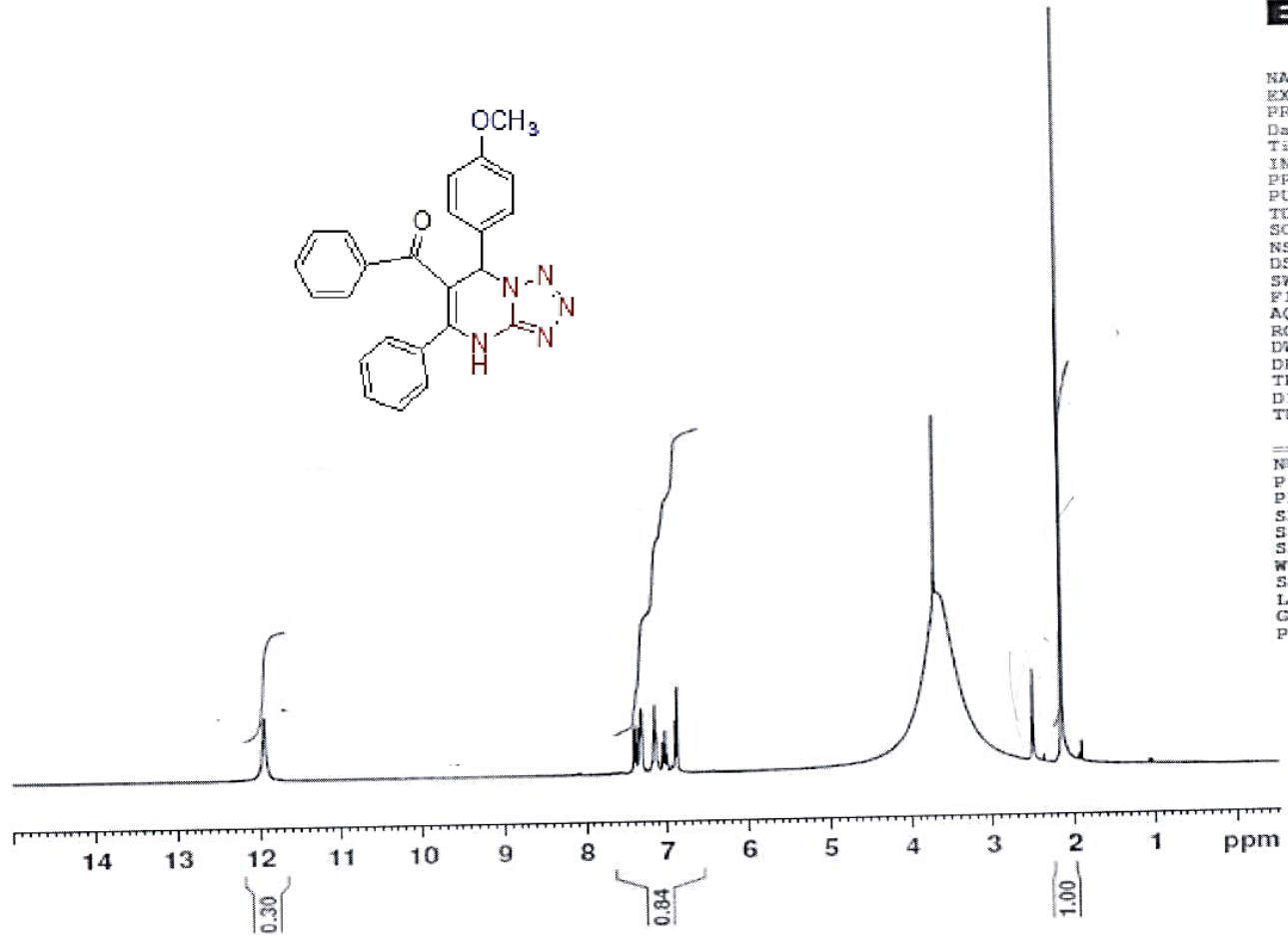
2 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $300\text{ MHz}/\text{DMSO}_{d6}$ ) spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.10.)  $\delta=11.94\text{ ppm}$ 'de görülen singlet sinyal NH,  $7.41-7.00\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyalleraromatik halkadaki protonlardan kaynaklanmaktadır.  $\delta=6.86\text{ ppm}$ 'de gözlemlenen singlet sinyal C4H protonuna,  $\delta=2.50\text{ ppm}$ 'deki singlet sinyal  $\text{CH}_3$  protonlarını temsil etmektedir.

2 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $75\text{ MHz}/\text{DMSO}_{d6}$ ) spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.11.)  $\delta=194.41\text{ ppm}$ 'deki sinyal benzoil karbonuna,  $\delta=169.10$ ,  $159.24$ ,  $149.66$ ,  $149.13$ ,  $144.40$ ,  $138.70$ ,  $133.34$ ,  $131.29$ ,  $131.27$ ,  $129.94$ ,  $128.89$ ,  $127.96$ ,  $114.00$ ,  $107.60$ ,  $60.00$ ,  $55.04$ ,  $28.69$  ise diğer karbonlara yorumlanabilir.



Şekil 6.9. 2 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ).

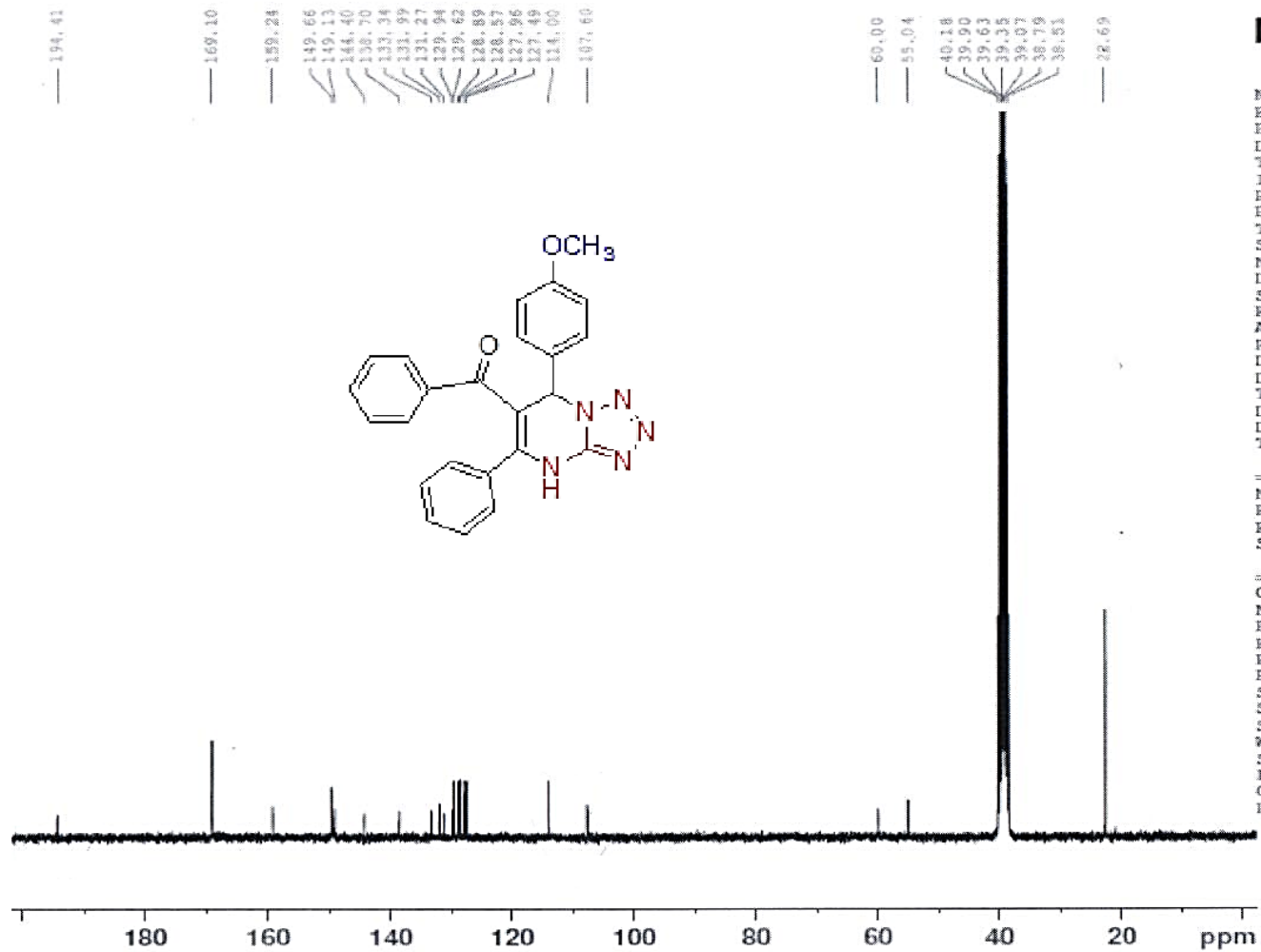




NAME E.A-ERG281  
EXPNO 10  
PROCNO 1  
Date\_ 20170810  
Time 18.36  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PADUL 13C  
PULPROG zg30  
TD 32768  
SOLVENT DMSO  
NS 32  
DS 2  
SWH 6172.839 Hz  
FIDRES 0.188380 Hz  
AQ 2.6542580 sec  
RG 35.9  
DW 81.000 usec  
DE 6.50 usec  
TE 299.4 K  
D1 1.0000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.50 usec  
PL1 -2.00 dB  
SFO1 300.1318534 MHz  
SI 32768  
SF 300.1300000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Şekil 6.10. 2 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO<sub>d6</sub>).



```

NAME          E.A-ERG281
EXPNO         11
PROCNO        1
Date_         20170810
Time          20.52
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PADUL 13C
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            2048
DS            4
SWH           17985.611 Hz
FIDRES        0.274439 Hz
AQ            1.8219508 sec
RG            13004
DW            27.800 usec
DE            6.50 usec
TE            298.6 K
D1            2.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
TD0           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1             10.00 usec
PL1            3.00 dB
SFO1           75.4752953 MHz
  
```

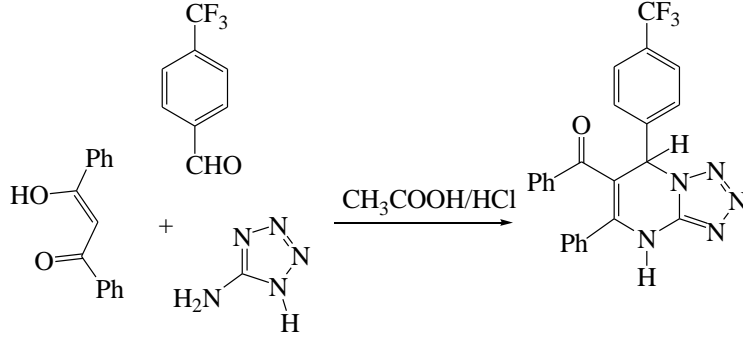
```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2           1H
PCPD2         80.00 usec
PL2           -2.00 dB
PL12          15.80 dB
PL13          15.80 dB
SFO2           300.1312005 MHz
SI            32768
SF            75.4677867 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```

Şekil 6.11. 2 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (75 MHz/DMSO<sub>d6</sub>).

### 6.2.3. Fenil(5-fenil-7-(4-(triflorometil)fenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metanon (3)

Sentezlenen 3 bileşiğinin sentez tepkimesi Şekil 6.12.' de gösterildiği gibidir.

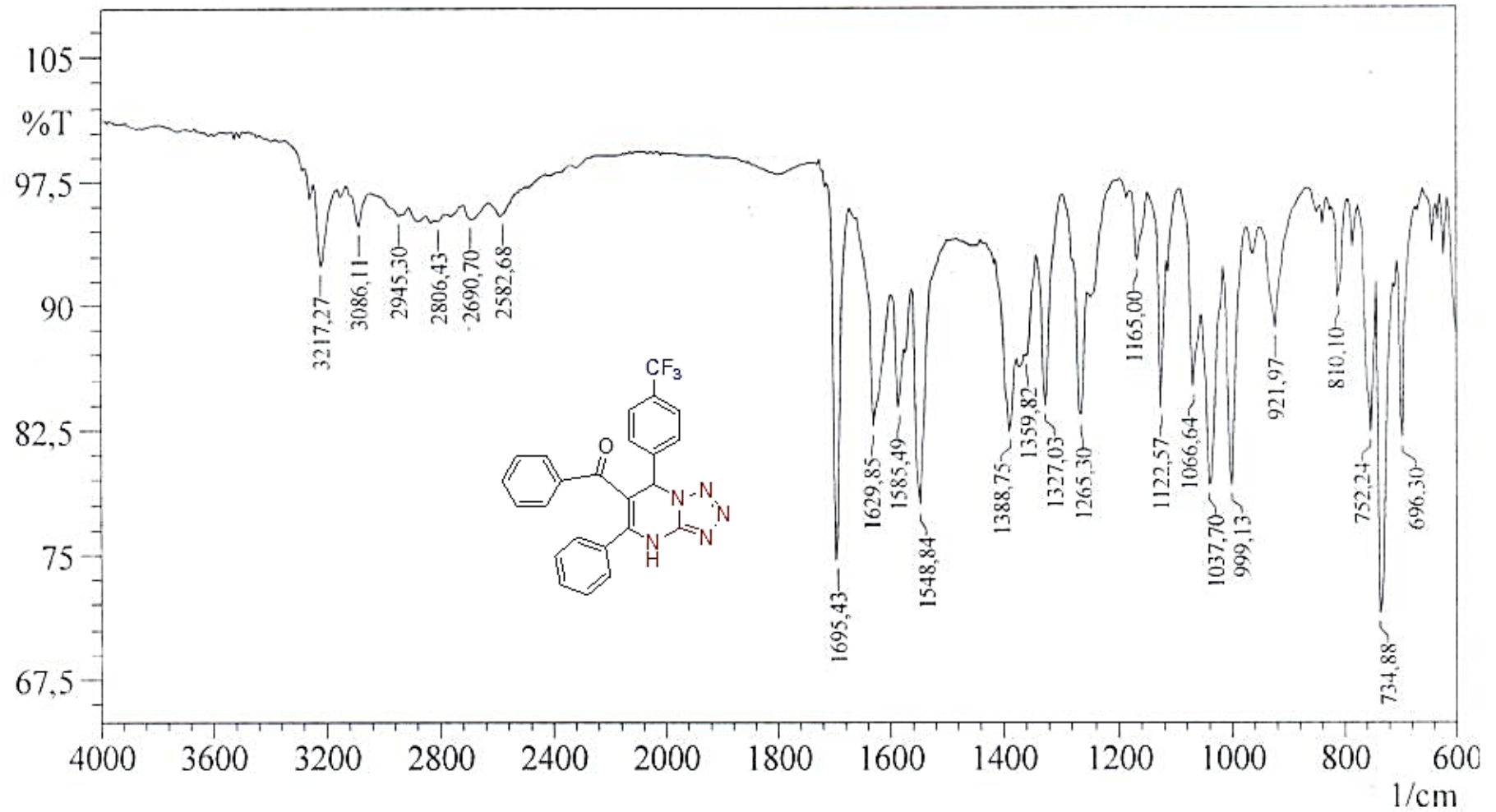


Şekil 6.12. 3 Bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.

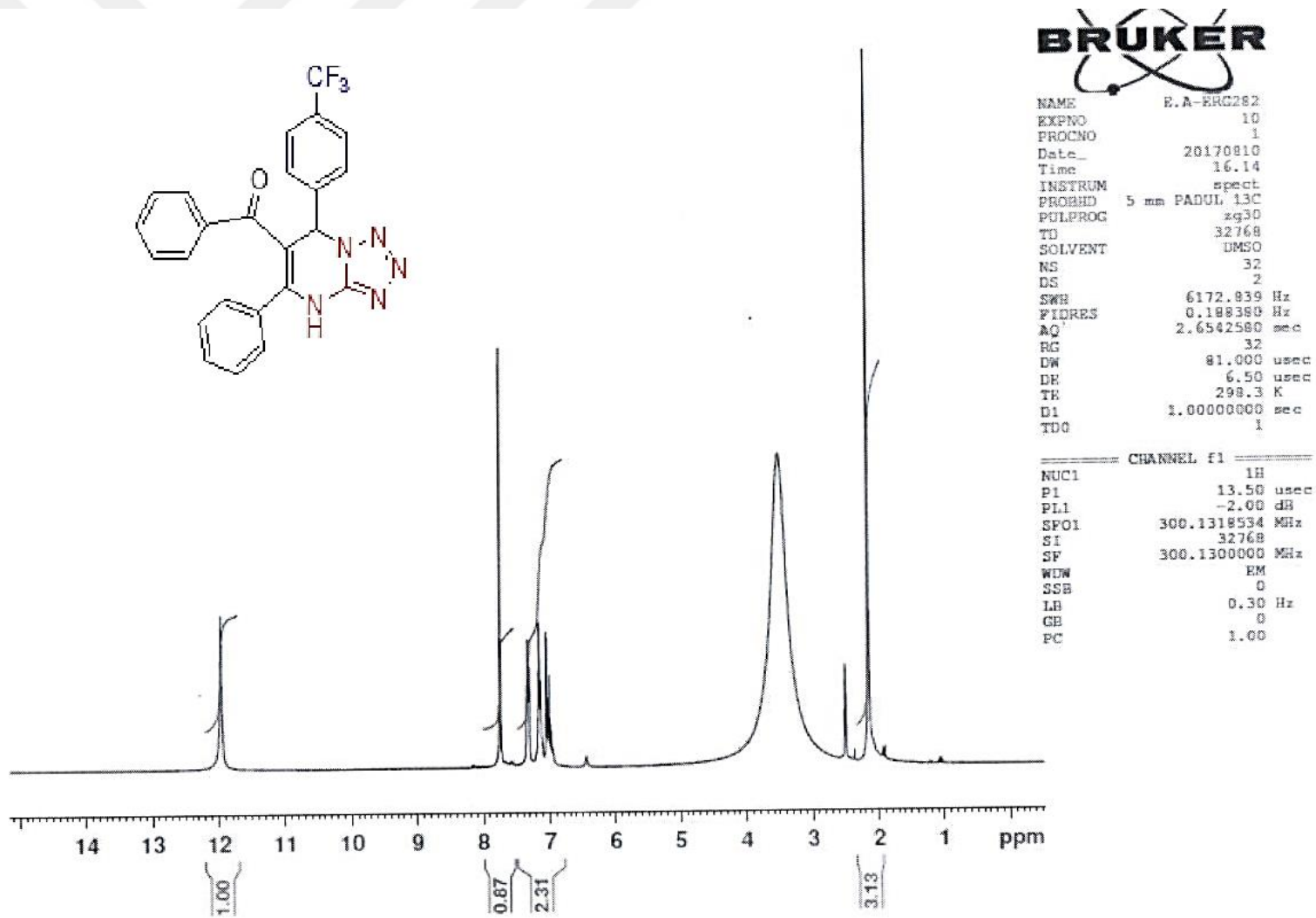
3 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.13.)  $3217, 3086 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal NH gerilme,  $1695 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal benzoil karboniline ve  $1629, 1585, 1548 \text{ C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}$  gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

3 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $300 \text{ MHz}/\text{DMSO}_{d6}$ ) spektrumunda (Şekil 6.14.)  $\delta=11.96 \text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet NH protonuna,  $\delta=7.74-6.98 \text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarına ve  $\delta=6.44 \text{ ppm}$ 'de gözlemlenen sinyal ise  $\text{C}_4\text{H}$  protonuna ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

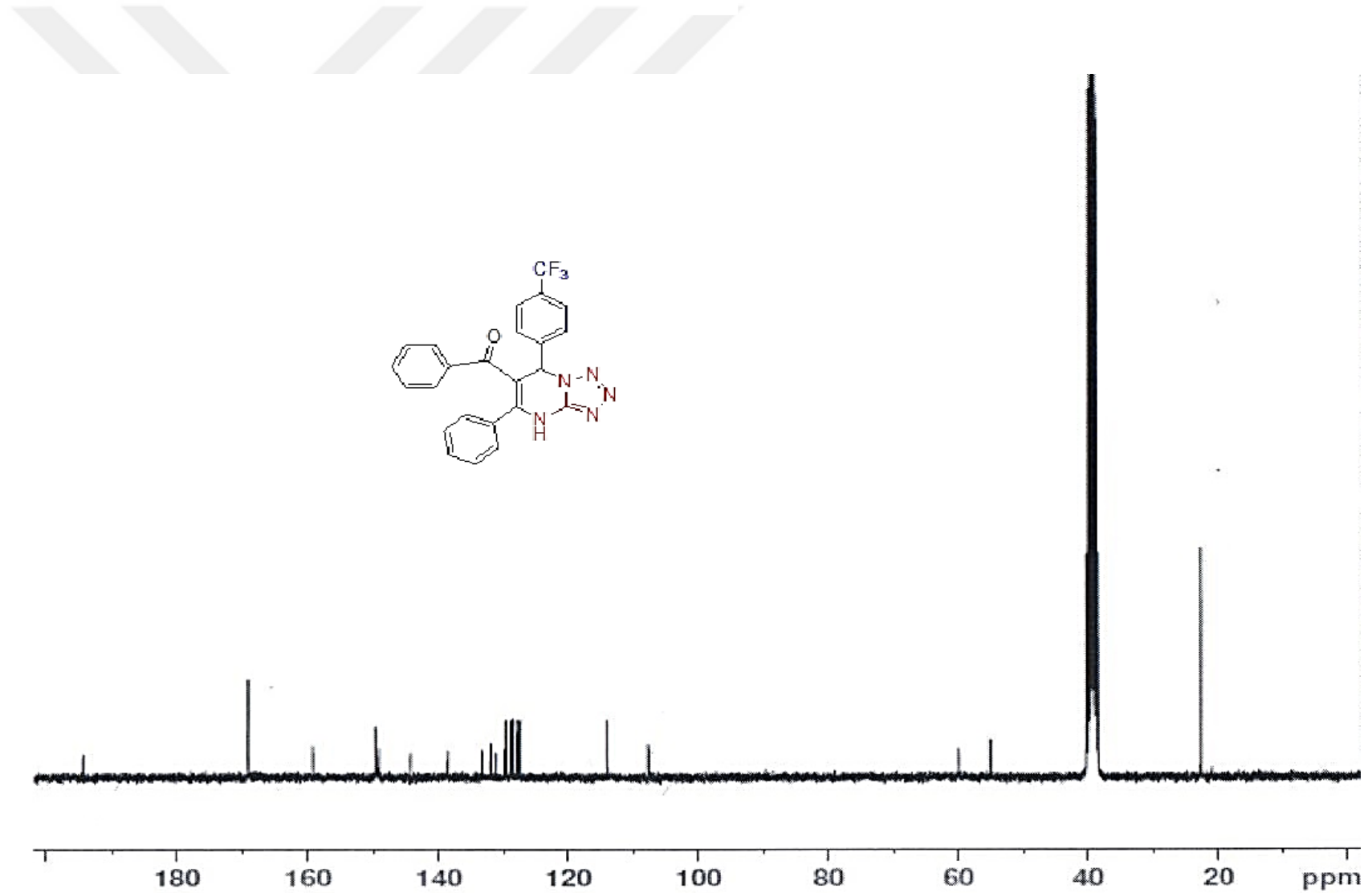
3 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $75 \text{ MHz}/\text{DMSO}_{d6}$ ) spektrumunda (Şekil 6.15.)  $\delta=194,36 \text{ ppm}$ 'deki sinyal benzoil grubundaki karbona ait,  $\delta=169,10, 149.66, 149.13, 145.94, 144.40, 138.70, 133.34, 131.29, 131.27, 129.94, 128.89, 127.96, 125.69, 122.09, 106.65, 59.93, 22.68$  diğer karbonlara ait sinyaller olarak yorumlanabilir.



Şekil 6.13. 3 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm<sup>-1</sup>).



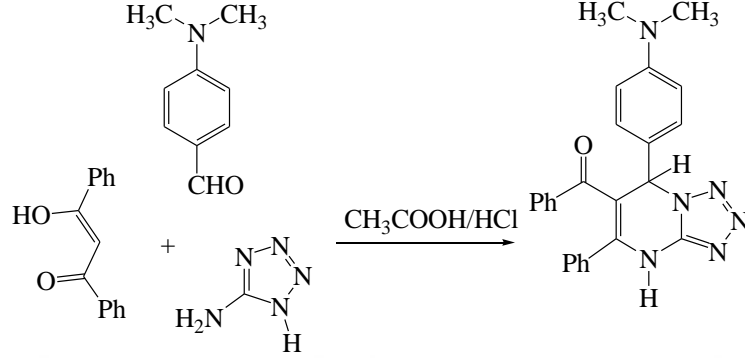
Şekil 6.14. 3 Bileşiminin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (300 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).



Şekil 6.15. 3 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).

**6.2.4. (7-(4-(Dimetilamino)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) (fenil)metanon(4)**

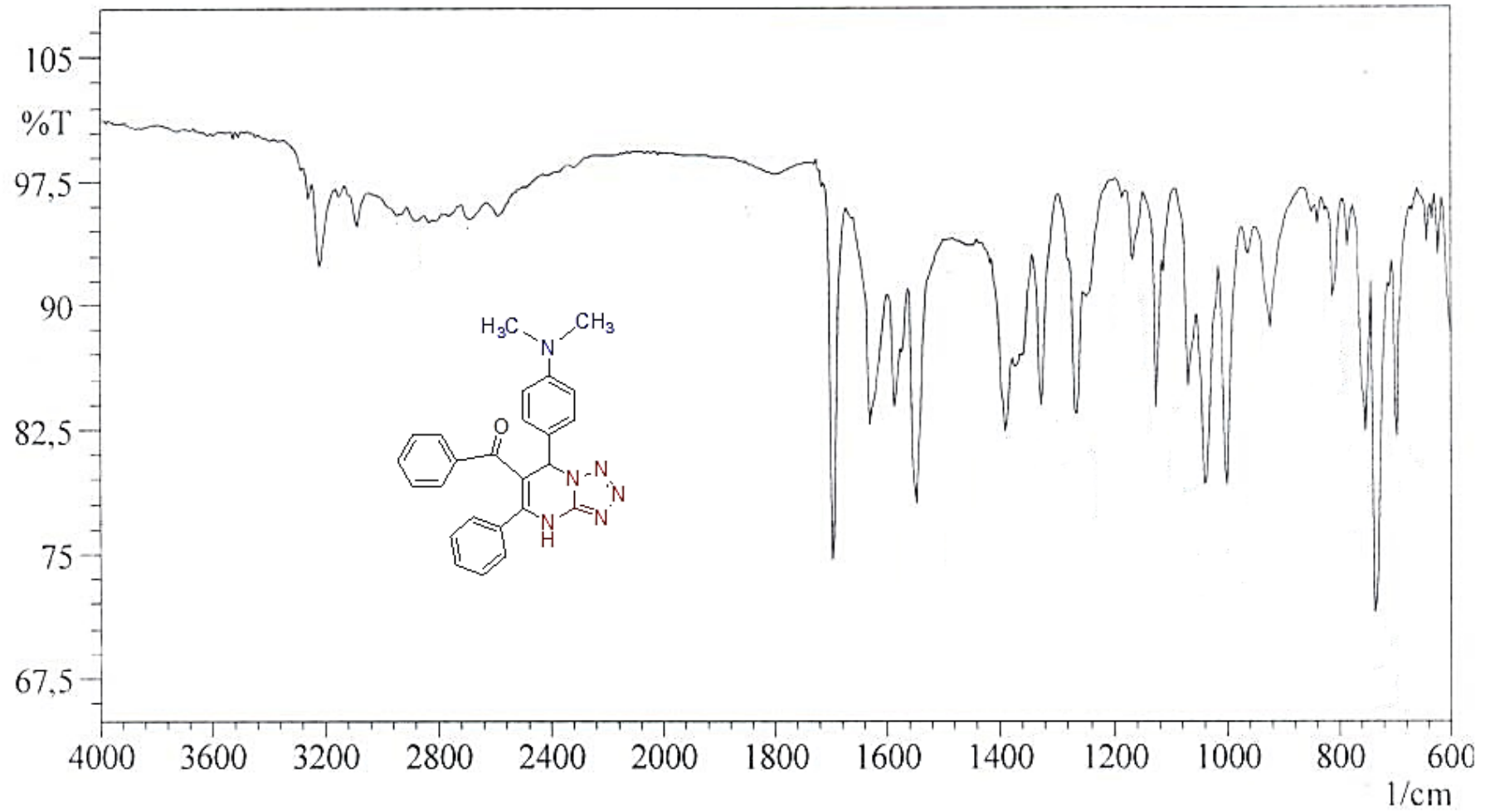
Sentezlenen 4 bileşiğinin sentez tepkimesi Şekil 6.16.' da gösterildiği gibidir.



Şekil 6.16. 4 Bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.

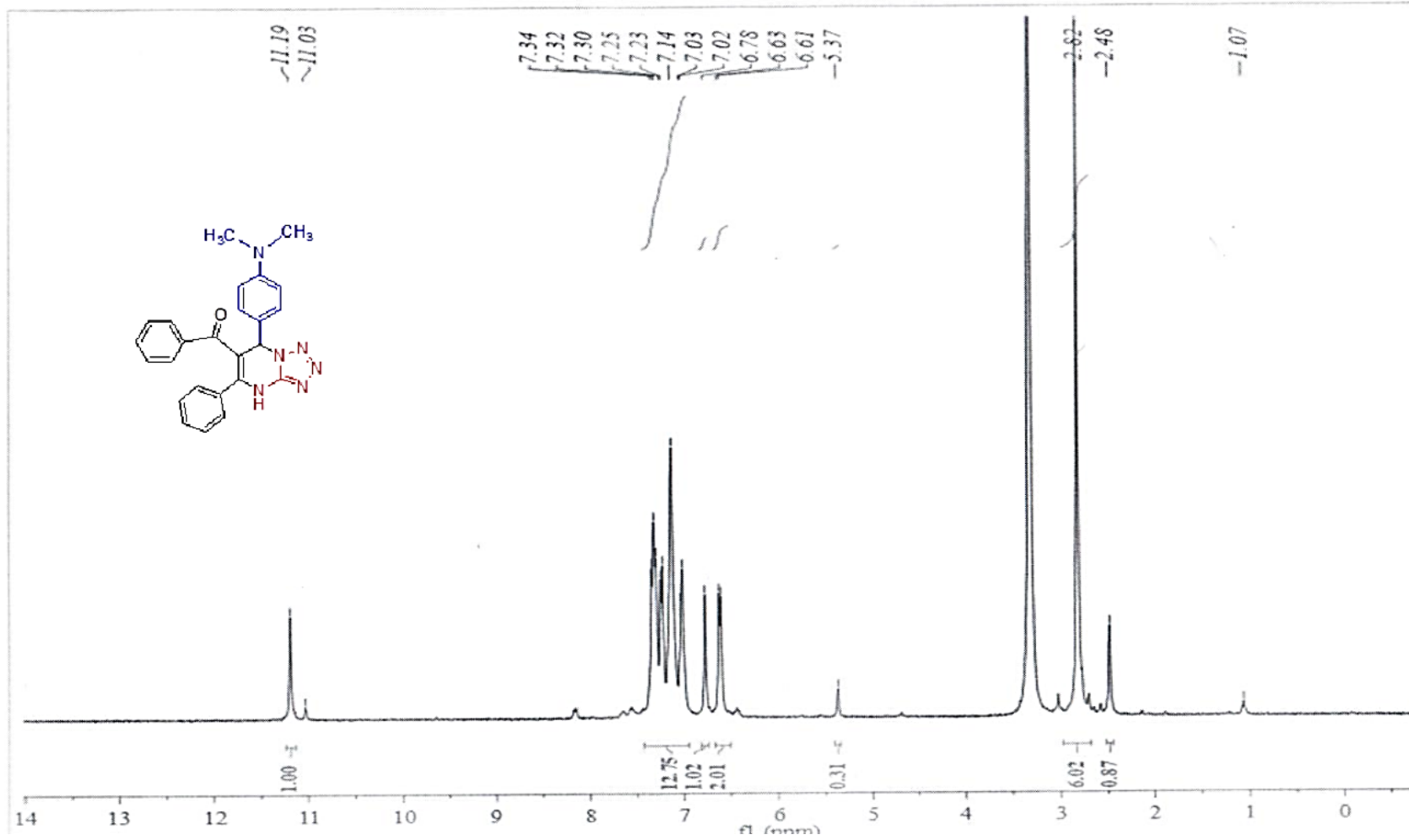
4 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.17.)  $3216\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal NH gerilme,  $1692\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal benzoil karboniline ve  $1627, 1582, 1550\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyaller  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$  gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

4 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $300\text{ MHz}/\text{DMSO}_{d6}$ ) spektrumunda (Şekil 6.18.),  $\delta=11.94\text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet NH protonuna,  $\delta=7.75-6.94\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarına ve  $\delta=6.44\text{ ppm}$ 'de gözlemlenen sinyal C4H protonunave  $\delta=2.82\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise 2  $\text{CH}_3$  grubuna ait sinyaller olarak yorumlanabilir.



Şekil 6.17. 4 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ).

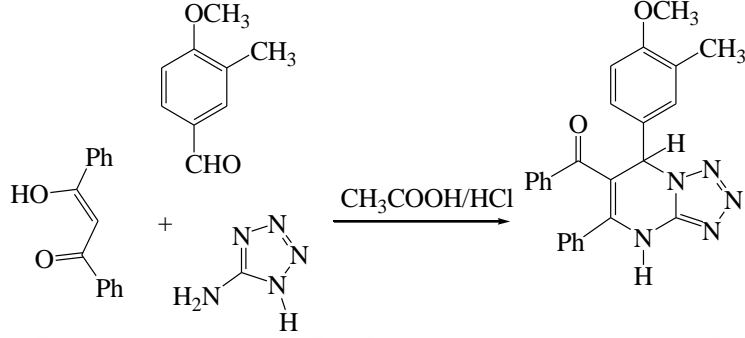




Şekil 6.18. 4 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz/DMSO<sub>d6</sub>).

**6.2.5. (7-(4-metoksi-3-metilfenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (5)**

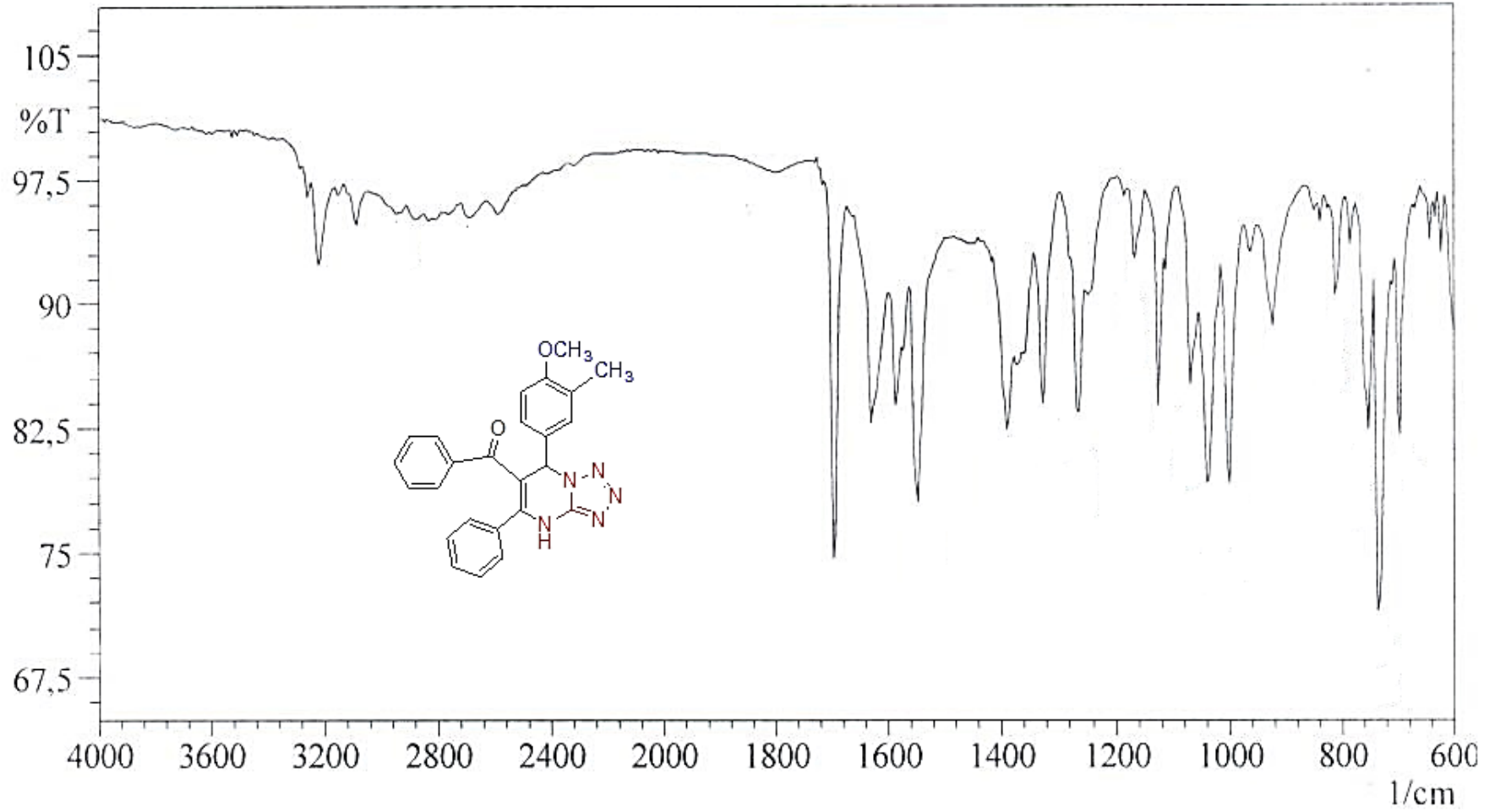
Sentezlenen 5 bileşiğinin sentez tepkimesi Şekil 6.19.' de gösterildiği gibidir.



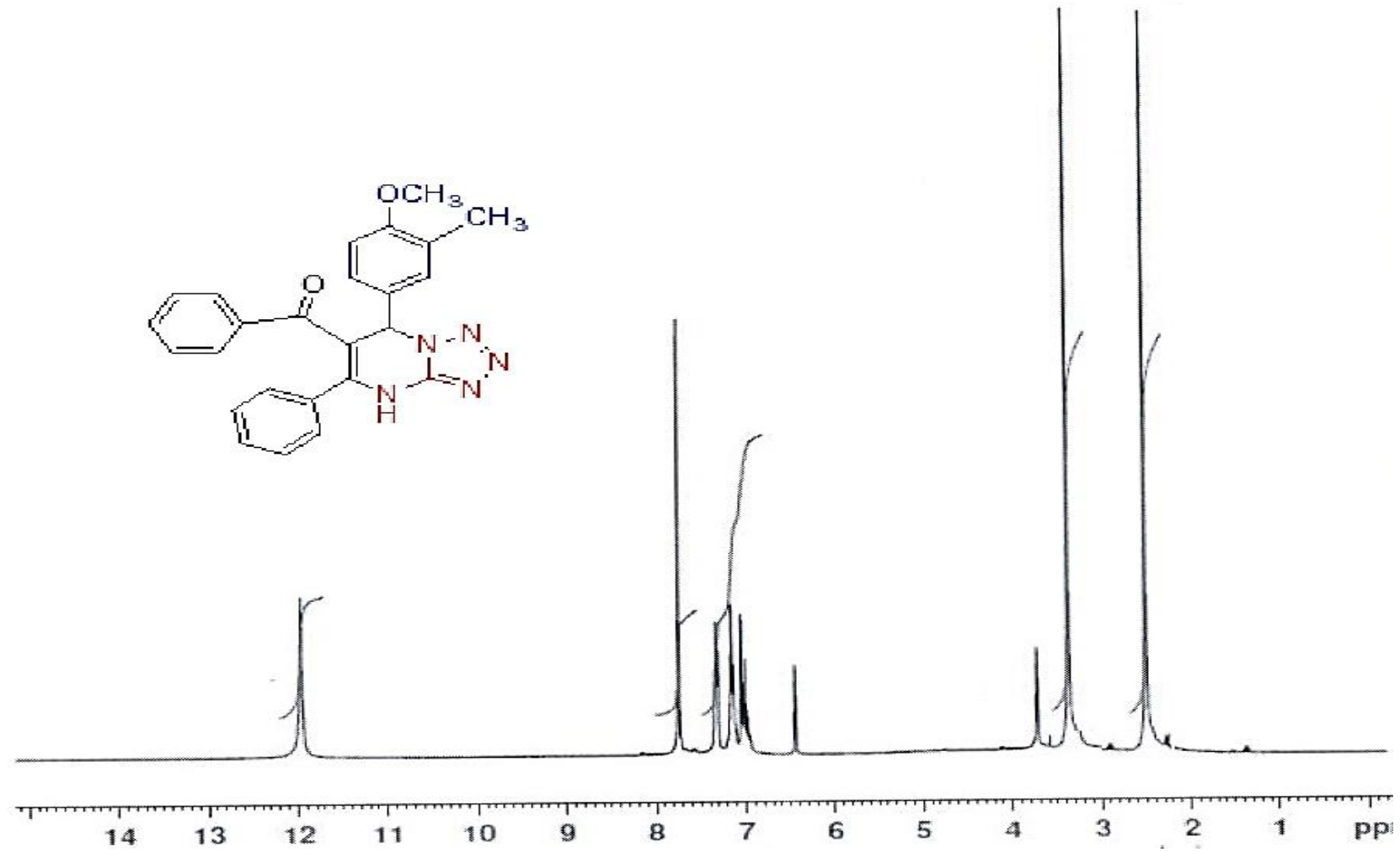
Şekil 6.19. 5 Bileşiğinin sentez tepkimesi.

5 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.20.) 3214'de gözlenen sinyal NH gerilme, 1687 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen sinyal benzoil karboniline ve 1650, 1588, 1559 C=C, C=N gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

5 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz/DMSO<sub>d6</sub>) spektrumunda (Şekil 6.21), δ=11.96 ppm'de gözlenen singlet NH protonuna, δ=7.35-6.80 ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarına ve δ=6.64 ppm'de C4H, δ=3.84 ve δ=2.15 de gözlenen pikler CH<sub>3</sub> protonuna ait sinyaller olarak yorumlanabilir.



Şekil 6.20. 5 Bileşiminin IR spektrumu (KBr, cm<sup>-1</sup>).



Şekil 6.21. 5 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (300 MHz/DMSO<sub>d6</sub>).

## KAYNAKLAR

- Ahmed, B., Khan, R.A., Habibullah, Keshari, M., 2009. An improved synthesis of biginelli-type compounds via phase-transfer catalysis, *Tetrahedron Letters*, **50**: 2889-2892.
- Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., 1999. Bronsted acid-catalyzed aza Diels-Alder reactions of Danishefsky's diene with aldimine generated in situ from aldehyde and amine in aqueous media, *Tetrahedron Lett.*, **40**: 7831-7834.
- Ali, M.A., Manogaran, E., Govindasamy, J., Sellappan, V., Pandian, S., 2011. Bis dihydropyrimidine: synthesis and antimycobacterial activity, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **26**(1): 149-153.
- Asinger, F., 1956. Über die gemeinsame einwirkung von schwefel und ammoniak auf ketone, *Angewandte Chemie*, **68**: 413.
- Aswin, K., Sheik Mansoor, S., Logaiya, K., Sudhan, P.N., Ahmed, R.N., 2014a. Facile synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and -thiones and indeno[1,2-d]pyrimidines catalyzed by p-dodecylbenzenesulfonic acid, *Journal of Taibah University for Science*, **8**: 236-247.
- Aswin, K., Sheik Mansoor, S., Logaiya, K., Sudhan, P.N., 2014b. Triphenylphosphine: An efficient catalyst for the synthesis of 4,6-diphenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione under thermal conditions, *Science*, **26**: 141-148.
- Atwal, K. S., 1989. Substituted 1,4-Dihydropyrimidines. 3. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines. *The Journal of Organic Chemistry*, **54**: 5898-5907.
- Azizian, J., Mirza, B., Mojtahedi, M.M., Abaee, S., Sargordan, M., 2008. Biginelli reaction for synthesis of novel trifluoromethyl derivatives of bis(tetrahydropyrimidinone)benzenes, *Journal of Fluorine Chemistry*, **129**: 1083-1089.
- 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.
- Biginelli, P., 1893. Aldehyde-urea derivatives of acetoand oxaloacetic acids. *Gazzetta Chimica Italiana*, **23**: 360-413.
- Blicke, F.F., Godt, H.C., 1954. Reactions of 1,3-dimethyl-5,6-diaminouracil, *Journal of the American Chemical Society*, **76**: 2798-2800.
- Boger, D.L., 1983. Diels-Alder reactions of azadienes, *Tetrahedron*, **39**: 2869.
- Buonora, P., Olsen, J.C., Oh, T., 2001. Recent developments in imino Diels-Alder reactions, *Tetrahedron*, **57**: 6099-6138.
- Chebanov, V.A., Muravyova, E.A., Desenko, S.M., Musatov, V.I., Knyazeva, I.V., Shishkina, S.V., Shishkin, O.V., Kappe, C.O., 2006. Microwave-assisted three-component synthesis of 7-Aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxamides and their selective reduction, *Journal of Combinatorial Chemistry*, **8**: 427-434.
- 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.

- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G. E., Robb M.A., Cheeseman J. R., Montgomery J.A. Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D, Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., and Pople J.A., 2003, **Gaussian 03W (Revision D.01)**, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA.
- Gangwar, N., Kasana, V.K., 2012. 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives: organocatalysed microwave assisted synthesis and evaluation of their antioxidant activity, **Medicinal Chemistry Research**, **21**: 4506-4511.
- Gaussian 09, Revision D.01, 2009. Frisch, M.J., vd. **Gaussian, Inc.**, Wallingford CT.
- Gholap, A.R., Toti, K.S., Shirazi, F., Deshpande, M.V., Srinivasan, K.V., 2008. Efficient synthesis of antifungal pyrimidines via palladium catalyzed suzuki/sonogashira cross-coupling reaction from biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, **Tetrahedron**, **64**: 10214-10223.
- Gupta, M., 2015. Heterocyclic Compounds and their Biological Significance: A Review, **International Journal of Physical, Chemical & Mathematical Sciences**, Vol. 4; No. 1: ISSN: 2278-683X (Jan-June 2015).
- Hantzsch, A., 1881. Condensationprodukte aus aldehydammoniak und ketonartigen verbindungen, **Chemische Berichte**, **14**(2):1637-1638.
- Hepner, B., Frenkenberg, S., 1932. Untersuchungen über N-N'-substituierte pyrimidin und purin derivate, **Helvetica Chimica Acta**, **15**:350-356.
- Hu, E. H., Sidler D. R., Dolling Ulf-H., 1998. Catalytic synthesis of 5-methoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-one by strong acidic ion-exchange membrane. **Journal of Organic Chemistry**, **63**: 3454.
- Kappe, C.O., Falsone, S. F., 1998. Polyphosphate ester-mediated synthesis of dihydro pyrimidines. Improved conditions for the Biginelli reaction. **Synth. Lett.**, **7**: 718.
- Kappe, C.O., 1993. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. **Tetrahedron**, **49**(32): 6937- 6963.
- Kaur, N., Kaur, K., Raj, T., Kaur, G., Singh, A., Aree, T., Park, S.J., Kim, T.J., Singh, N., Jang, D.O., 2015. One-pot synthesis of tricyclic dihydropyrimidine derivatives and their biological evaluation, **Tetrahedron**, **71**: 332-337.
- Kumar, B.R.P., Sankar, G., Baig, R.B.N., Chandrashekar, S., 2009. Novel biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: A parallel synthesis and CoMSIA study, **European Journal of Medicinal Chemistry**, **44**: 4192-4198.

- Kuraitheerthakumaran, A., Pazhamalai, S., Gopalakrishnan, M., 2016. Microwave-assisted multicomponent reaction for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and their corresponding 2(1*H*)-thiones using lanthanum oxide as a catalyst under solvent-free conditions, *Arabian Journal of Chemistry*, **9**: S 461–S465.
- Mannich, C., Krösche, W., 1912. Ueber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin, *Archiv der Pharmazie*, **250**: 647-667.
- Mustroph, H., 1991. Studies on the UV-vis absorption spectra of azo dyes and pigments, **15**: 129-137.
- Movassaghi, M., Hill, M.D., 2006. Single-Step synthesis of pyrimidine derivatives, *Journal of the American Chemical Society*, **128**: 14254-14255.
- Ngouansavanh, T., Zhu, J., 2006. Alcohols in isonitrile-based multicomponent reaction: Passerini reaction of alcohols in the presence of *o*-iodoxybenzoic acid, *Angewandte Chemie International Edition*, **45**: 3495-3497.
- Papesch, V., Schroeder, E.F., 1951. Additions and corrections-synthesis of 1-mono and 1,3-di-substituted 6-amino uracils. Diuretic activity. *Journal of Organic Chemistry*, **16**: 1879-1890.
- Raju, B.C., Rao, R.N., Suman, Yogeewari, P., Sriram, D., Shaik, T.B., Kalivendi, S.V., 2011. Synthesis, structure-activity relationship of novel substituted 4*H*-chromen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylates as potential antimycobacterial and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**: 2855-2859.
- Shutalev, A.S., Kuksa, V.A., 1997. Application of amidoalkylation reaction in synthesis of hydrogenated pyrimidine-2-thiones. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1**: 105-109.
- Singh, O.M., Devi, N.S., 2009. Application of  $\beta$ -Oxodithioesters in domino and multicomponent reactions: facile route to dihydropyrimidines and coumarins, *The Journal of Organic Chemistry*, **74**: 3141-3144.
- Stefani, H.A., Oliveira, C.B., Almeida, R.B., Pereira, C.M.P., Braga, R.C., Cella, R., Borges, V.C., Savegnago, L., Nogueira, C.W., 2006. Dihydropyrimidin-(2*H*)-ones obtained by ultrasound irradiation: a new class of potential antioxidant agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**: 513-518.
- Strecker, A., 1850. Ueber die künstliche bildung der milchsäure und einen neuen, dem glycocoll homologen körper, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **75**: 27-45.
- Tietze, L.F., Rackelmann, N., 2004. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs, *Pure and Applied Chemistry*, **76**(11): 1967-1983.
- Vanallan, J.A., 1956. 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine. *Organic Synthesis*, 245-246.
- Yarim, M., Sarac, S., Ertan, M., Batu, O., Erol, K., 1999. Synthesis, structural elucidation and pharmacological properties of some 5-acetyl-3,4-dihydro-6-methyl-4-(substituted phenyl)-2(1*H*)-pyrimidinones. *Il Farmaco*, **54**: 359–363.
- West, R.A., Beauchamp, L., 1961. 2-Alkyl(aryl)- and 2,7-dimethyl-4-substituted aminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, *Journal of Organic Chemistry*, 3809-3812.
- Wu, D., Sun, J., Huang, M., Mo, H., Wang, X., Li, H., Ren, Y., Hu, Z., He, L., Yin, D., 2011. Synthesis and herbicidal activity of novel *N*-(2-Fluoro-5(3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-pyrimidin-1(6*H*)-yl)phenyl)-2-phenoxyacetamide derivatives, *Chinese Journal of Chemistry*, **29**: 2401-2406.

- Xia, J.J. Wang, G.W., 2005. One-Pot synthesis and aromatization of 1,4-dihydropyridines in refluxing water, *Synthesis*, **14**: 2379-2383.
- Zhu, J., Bienaymé, H., 2005. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.





## ÖZ GEÇMİŞ

1986 yılında Hakkâri’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Hakkâri Yüksekova’da liseyi ise İzmir’de tamamlayarak, 2011 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2015 yılında adı geçen bölümden mezun oldu. 2016 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda, Organik Kimya Bilim Dalı tezli yüksek lisans eğitimine başladı. Van Organize Sanayi Bölgesinde yer alan Kareser Yapı Kimyasalları Şirketi’nde kimyager olarak çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.



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

Tarih: 27/12/2018

Tez Başlığı / Konusu: AMİNOTETRAZOL BİLEŞİĞİNİN ÜÇBİLEŞENLİ REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE NİHAİ ÜRÜNLERİN TEORİK HESAPLAMALARI

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Bulgular ve Tartışma-Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 28 sayfalık kısmına ilişkin, 27/12/2018 tarihinde şahsım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 13 (on üç) dür.

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 kelimeden 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.

27.12.2018  
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Savaş ÇELİK

Öğrenci No:159102132

Anabilim Dalı: Kimya

Statüsü: Y. Lisans

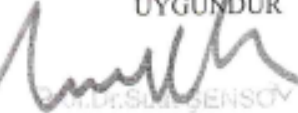
Doktora

**DANIŞMAN ONAYI**  
UYGUNDUR

Prof. Dr. Esvet AKBAS

  
(Unvan, Ad Soyad, İmza)

**ENSTİTÜ ONAYI**  
UYGUNDUR

  
Prof. Dr. Süleyman GENSOY  
(Unvan, Ad Soyad, İmza)