

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

**İRİMİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SODYUM AZİT İLE  
REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE TEORİK  
HESAPLAMALARININ İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Nurullah ŞEKER  
DANIŞMAN : Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

VAN-2018

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

**PIRİMİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SODYUM AZİT İLE  
REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE TEORİK  
HESAPLAMALARININ İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Nurullah ŞEKER


Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **FYL-2018-7181 No**'lu proje olarak desteklenmiştir

VAN-2018

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya (Organik Kimya) Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Esvet AKBAŞ danışmanlığında, Nurullah ŞEKER tarafından sunulan "**Pirimidin Türevi Bileşiklerin Sodyum Azit İle Reaksiyonlarının Araştırılması ve Teorik Hesaplamalarının İncelenmesi**" 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: Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

İmza: 

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Erdem ERGAN

İmza: 

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 28/12/2018 tarih ve 2018/65.F. 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.



(İmza)  
Nurullah ŞEKER

## ÖZET

### PIRİMİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SODYUM AZİT İLE REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE TEORİK HESAPLAMALARININ İNCELENMESİ

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

Bu çalışma kapsamında multikomponent halkalanma reaksiyonu yöntemlerinden biri olan Biginelli reaksiyon yöntemi ile tiyoüre, dibenzoilmetan ve çeşitli aromatik aldehytlerin reaksiyonu sonucu elde edilen tiyopirimidin türevi bileşiklerin 2 konumunda bulunan kükürt ile 3 konumunda bulunan azot atomu üzerinden sodyum azit ile desülfürizasyon gerçekleştirilerek, halkalanma reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucu, kullanılan aromatik aldehite bağlı olarak, çeşitli dihidrotetrazolopirimidin türevi bileşikler elde edildi. Elementel analiz ve IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak bileşiklerin yapıları aydınlatıldı. Aynı zamanda tüm bileşiklerin elektronik yapıları Gaussian paket program ile Density Functional Theory (DFT) yöntemi, 6-31G (d, p) baz seti kullanılarak B3LYP fonksiyonelleri ile elektronik yapıları incelendi. Sentezlenen bileşiklerde hem elektron yoğunluğuna sahip azot ve oksijen atomlarının, hem de  $\pi$  elektronlarının bulunması bileşiklerin korozyon inhibisyon etkilerinin olabileceği izlenimi doğurduğundan, ilgili bileşiklerin korozyon inhibisyon etkileri teorik olarak incelendi.

**Anahtar kelimeler:** DFT, Gaussian, IR, Pirimidin.



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE REACTIONS OF PYRIMIDINE DERIVATIVE COMPOUNDS WITH SODIUM AZIDE AND INVESTIGATION OF THEIR THEORETICAL CALCULATIONS

ŞEKER, Nurullah  
M. Sc. Thesis, Chemistry Science  
Supervisor: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ  
December 2018, 67 Pages

In this study, by the reaction of Biginelli reaction method which is one of the multikomponent ringing reaction methods, it was done by desulfurization with sodium azide on the nitrogen atom at the 3 position with the sulfur contained in the 2 position of the thiopyrimidine derivative compounds obtained by reaction of thiourea, dibenzoylmethane and various aromatic aldehydes. As a result of the reaction, various dihydrotetrazolopyrimidine derivative compounds were obtained depending on the aromatic aldehyde used. The elements were analyzed by using elemental analysis and IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopic methods. At the same time, the electronic structures of all compounds were analyzed with the Gaussian package program using the Density Functional Theory (DFT) method, the 6-31G (d, p) base set and the B3LYP functions. Since the presence of both electron density nitrogen and oxygen atoms and  $\pi$  electrons in the synthesized compounds gave the impression that the compounds may have corrosion inhibition effects, the corrosion inhibition effects of the related compounds were theoretically examined.

**Keywords:** DFT, Gaussian, IR, Pyrimidine.





## ÖN SÖZ

Pirimidin türevi bileşiklerin çok çeşitli sanayi uygulamalarının olması bu bileşik türevlerinin sentezini önemli kılmaktadır. İlgili bileşik gruplarının sentezlenmesi ile ilgili birçok sentez yöntemi geliştirilmiştir. Bu çalışma kapsamında pirimidin türevi bileşiklerin sentez yöntemlerinden biri olan Biginelli reaksiyonu ile elde edilen pirimidin türevlerinin, desülfürizasyonu ile halkalaşma reaksiyonları üzerinde durulmuştur.

Endüstride her yıl korozyondan kaynaklı büyük oranda maddi kayıplar meydana gelmektedir. Bu sebepten, korozyon inhibisyonu olabilecek malzemeler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Korozyon inhibisyonu olarak kullanılan malzemeler arasında yapısında azot, oksijen, kükürt ve/veya fosfor gibi elektron yoğunluğuna sahip ve  $\pi$  elektronlarınca zengin olan bileşikler tercih edilmektedir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen yeni dihidrotetrazolopirimidin türevleri hem oksiyen hem azot hem de  $\pi$  elektronları içerdiğinden korozyon inhibitörü olarak kullanılma potansiyeli içermektedir. Bu amaçla DFT yöntemi kullanılarak moleküllerin çeşitli elektronik parametreleri ve ilgili bağıntılar kullanılarak teorik korozyon inhibisyon özellikleri hesaplandı.

Hem organik sentez hem de endüstri açısından önemli olan böylesine önemli 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.

Hem tez çalışmalarımın her aşamasında bana büyük yardımları dokunan hemde tez savunma jürimde bulunan sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem ERGAN hocama ve tez savunma jürimde yer alarak deneyimlerini bizimle paylaşan sayın Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN hocama çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamı **FYL-2018-7181** no'lu proje olarak destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP)'de ayrıca teşekkür ederim.

Aralık 2018  
Nurullah ŞEKER



# 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 .....	5
2.1. Genel Bilgiler.....	5
2.2. Pirimidin Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri.....	8
2.2.1. Malonik asit ve ürenin tepkimesi.....	8
2.2.2. 1,3-diaril-2-propen-1-on'ların tiyoüre ile tepkimesi.....	8
2.2.3. Etilsiyanoasetat türevlerinin üre ve türevleri ile tepkimesi .....	9
2.2.4. Siyanoasetik asit ile üreit türevlerinin tepkimesi.....	9
2.2.5. Tiyoasetat türevi bileşikler ile 4,4-dimetoksibutan-2-on bileşiğinin tepkimesi.....	9
2.2.6. Etinilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür ile tepkimesi .....	10
2.2.7. Sikloheksankarbonitril ile benzamit bileşiklerinin tepkimesi .....	10
2.2.8. Biginelli reaksiyonu.....	11
2.3. Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonları (MCR).....	11
2.3.1. Biginelli reaksiyonunun çeşitli uygulamaları .....	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	25
3.1. Materyal .....	25
3.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler.....	25
3.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar .....	25
3.2. Yöntem .....	25
3.2.1. Kullanılan Sentez Yöntemleri.....	25
3.2.2. Hesaplamalı Kimya .....	27
3.2.2.1. Moleküler modelleme ve teorik yöntemler .....	29
3.2.2.1.1. Molekül modellemede kullanılan yöntemler .....	29

	<b>Sayfa</b>
3.2.2.1.1.1. Yarı deneysel yöntemler .....	29
3.2.2.1.1.2. Ab initio yöntemler .....	30
3.2.2.1.1.2.1. Hartree-Fock yöntemi .....	30
3.2.2.1.1.2.2. Yoğunluk fonksiyonu teorisi ....	31
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	33
4.1. Sentez Çalışmaları .....	33
4.1.1. Genel prosedür.....	33
4.1.1.1. (7-(4-(metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1).....	33
4.1.1.2. (7-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il)(fenil)metanon (2).....	33
4.1.1.3. (7-(4-hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il)(fenil)metanon (3).....	34
4.1.1.4. (5,7difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6- il)(fenil)metanon (4) .....	34
4.2. Hesaplamalı Kimya.....	35
5. BULGULAR .....	37
5.1. (7-(4-(metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il) (fenil) metanon (1) .....	37
5.2. (7-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il) (fenil) metanon (2).....	38
5.3. (7-(4-Hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il) (fenil) metanon (3) .....	39
5.4. (5,7difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4) .....	40
6. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	43
6.1. Hesaplamalı Kimya .....	43
6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri .....	46
6.2.1. (7-(4-(Metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1) .....	46
6.2.2. (7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il)(fenil)metanon (2) .....	47
6.2.3. (7-(4-Hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il)(fenil)metanon (3) .....	48
6.2.4. (5,7difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4).....	49

	<b>Sayfa</b>
KAYNAKLAR.....	63
ÖZGEÇMİŞ .....	67





## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Gaussian programında kullanılan kısaltmalar ve metod açıklamaları .....	4
Çizelge 6.1. HOMO, LUMO ve $\Delta E_{\text{gap}}$ değerleri .....	43
Çizelge 6.2. Kuantum kimyasal hesaplamalar .....	43







## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Biginelli reaksiyonu .....	2
Şekil 1.2. Pirimidin bileşiğinde meydana gelen tautomerizasyon .....	2
Şekil 1.3. Pirimidin bileşiklerinin halkalanma reaksiyonu.....	3
Şekil 1.4. Pirimidin halkasına bağlı kükürdün eliminasyon mekanizması.....	3
Şekil 2.1. Altılı halka sistemlerinden diazin bileşikleri.....	5
Şekil 2.2. DNA'nın yapısında bulunan pirimidin bileşikleri.....	5
Şekil 2.3. Malonik asit ile ürenin sodyum metilat katalizörlüğünde tepkimesi .....	8
Şekil 2.4. 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i> )-tiyon türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 2.5. Etilsiyanoasetat türevi ile üre türevi bileşiklerin kondenzasyon tepkimesi .....	9
Şekil 2.6. Siyanoasetik asit ile üreid türevlerinin bazik ortamda tepkimesi.....	9
Şekil 2.7. Triazol türevinin asetil asetaldehit dimetil asetal ile tepkimesi. ....	10
Şekil 2.8. Etilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür tuzu ile tepkimesi. ....	10
Şekil 2.9. Amit türevlerinin nitril türevleriyle tepkimesi. ....	10
Şekil 2.10. Amin ve iki karbonil bileşiğinden Mannich bazı ile $\beta$ -aminokarbonil bileşiğinin eldesi .....	12
Şekil 2.11. Aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezi.....	12
Şekil 2.12. Çözücü olarak su kullanılan pirimidin sentez tepkimesi ve aromatisasyonu .....	13
Şekil 2.13. Okzo bileşik, karboksilik asit ve izosiyanidin multikomponent tepkimesi...	14
Şekil 2.14. Aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün tepkimesi ile $\alpha$ -aminonitril eldesi.....	14
Şekil 2.15. $\alpha$ -halojenlenmiş karbonil bileşiği, sodyum hidrosülfid, amonyak ile tiyazolin oluşumu. ....	14
Şekil 2.16. 4-komponentli domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder tepkimesi. ....	15

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.17. Passerini-3CR/Davidson siklizasyon tandemiyle oksazol-5-karboksamitler .....	16
Şekil 2.18. Atwal modifikasyonu. ....	16
Şekil 2.19. 4 <i>H</i> -kromen-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat türevlerinin sentezi ve potansiyel sonuçlar gösteren aktif bileşikler .....	17
Şekil 2.20. Dihidropirimidin türevlerinin tetrabütülamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezi. ....	17
Şekil 2.21. 7-aril-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1,2,4-triazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-6-karboksamitlerin mikrodalga destekli organik sentezi. ....	18
Şekil 2.22. İyi herbisidal aktivite gösteren dihidropirimidin türevi bileşik.....	18
Şekil 2.23. Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu(DHPMs) ve kiral bifonksiyonel katalizör .....	19
Şekil 2.24. NH <sub>4</sub> Cl varlığında ultrasonik ışımada dihidropirimidinonların sentezi .....	19
Şekil 2.25. ROS seviyelerini azaltmada ve Fe + EDTA tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü aktivite gösteren bileşikler .....	19
Şekil 2.26. SnCl <sub>2</sub> katalizli dihidropirimidinonların eldesi.....	20
Şekil 2.27. <i>p</i> -toluen sülfonik asit kullanılarak pirimidin türevi bileşiklerin eldesi .....	20
Şekil 2.28. Tetrasüstitüe pirimidinlerin regioselektif bir yaklaşım ile sentezi .....	21
Şekil 2.29. Klorotrimetilsilan kullanılarak bis(tetrahidropirimidinon)benzenin yeni triflorometil türevlerinin sentezi .....	21
Şekil 2.30. Okzalik asidin katalizör olarak kullanıldığı mikrodalga ışımada 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i> )-on türevlerinin sentezi.....	22
Şekil 2.31. Zn(ClO <sub>4</sub> ).6H <sub>2</sub> O katalizörlüğünde Traubee Schwarz reaksiyonu ile dihidropirimidinlerin eldesi .....	22
Şekil 2.32. <i>p</i> -dodesilsülfonik asit katalizörlüğünde ise 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i> )-on ve tiyonların eldesi .....	23
Şekil 2.33. Bis dihidropirimidin bileşiklerinin eldesi ve 3g bileşiği .....	23

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 3.1. Çıkış maddesi olarak kullanılan a, b, c ve d bileşiklerinin sentez reaksiyonu.....	26
Şekil 3.2. 1, 2, 3 ve 4 bileşiklerinin sentez reaksiyonu. ....	26
Şekil 3.3. Elektronik moleküler enerji seviyeleri .....	28
Şekil 4.1. 1 Molekülünün sentez tepkimesi.....	33
Şekil 4.2. 2 Molekülünün sentez tepkimesi.....	34
Şekil 4.3. 3 Molekülünün sentez tepkimesi.....	34
Şekil 4.4. 4 Molekülünün sentez tepkimesi.....	35
Şekil 5.1. 1 Molekülünün sentez reaksiyonu.....	37
Şekil 5.2. 2 Molekülünün sentez reaksiyonu.....	38
Şekil 5.3. 3 Molekülünün sentez reaksiyonu.....	39
Şekil 5.4. 4 Molekülünün sentez reaksiyonu.....	40
Şekil 6.1. Moleküllerin optimize edilen konfigürasyonları .....	44
Şekil 6.2. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri .....	45
Şekil 6.3. 1 Molekülünün sentez tepkimesi.....	43
Şekil 6.4. 1 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ).....	50
Şekil 6.5. 1 Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (300 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).....	51
Şekil 6.6. 1 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ) .....	52
Şekil 6.7. 2 Molekülünün sentez tepkimesi.....	47
Şekil 6.8. 2 Molekülünün FT-IR spektrumu (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	53
Şekil 6.9. 2 Molekülünün $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (300 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).....	54
Şekil 6.10. 2 Molekülünün $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ). ....	55
Şekil 6.11. 3 Molekülünün sentez tepkimesi.....	48
Şekil 6.12. 3 Molekülünün FT-IR spektrumu (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ).....	56

Şekil 6.13. 3 Molekülünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/DMSO $_{d6}$ ).....	57
Şekil 6.14. 3 Molekülünün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (75 MHz/DMSO $_{d6}$ ). .....	58
Şekil 6.15. 4 Molekülünün sentez tepkimesi.....	49
Şekil 6.16. 4 bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	59
Şekil 6.17. 4 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/DMSO $_{d6}$ ) .....	60
Şekil 6.18. 4 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (75 MHz/DMSO $_{d6}$ ). .....	61



## 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>h</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 Voltametrisi
<b>DHPM</b>	Dihidropirimidin
<b>DMF</b>	Dimetil Formamit
<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>	Tetrahidrofur
<b>TLC</b>	İnce Tabaka Kromatografisi
<b>SnCl<sub>2</sub></b>	Kalay (II) Klorür
<b>s</b>	Singlet

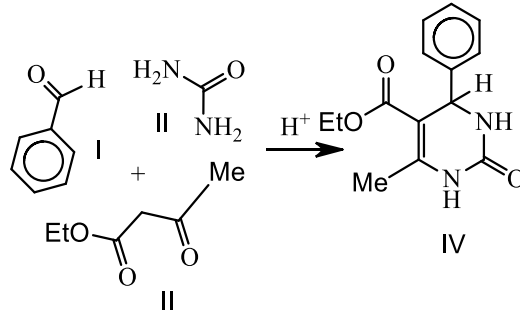
## 1. GİRİŞ

Pirimidin halka sistemi içeren bileşiklerin birçoğu endüstriyel öneme sahiptir. Pirimidin türevi bileşiklerin DNA'nın da yapısında olması sebebi ile biyolojik yapılar ile uyumlu olduğu ve çok çeşitli tedavi edici etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılmış olan birçok bilimsel çalışma özellikle birden fazla halka içeren pirimidin türevleri bileşiklerden olan pirolo[2,3-*d*]pirimidin türevlerinin çok geniş biyolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle HIV-1 virüsüne karşı etkili olmaları ayrıca antibakteriyel aktiviteye sahip olmaları bu bileşiklerin sentezini daha da önemli kılmaktadır.

Pirimidin türevi bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin yanı sıra yapılarında buldukları elektronca zengin azot, kükürt ve oksijen atomlarının yanı sıra  $\pi$  elektronları ile birlikte çok çeşitli endüstri uygulamaları da bulunmaktadır. Bu çalışma kapsamında bu bileşiklerin endüstri boyutunda korozyon inhibisyon özelliklerinin çalışılmasına da yer verilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında multikomponent halkalanma reaksiyon yöntemlerinden olan Biginelli reaksiyonu ile elde edilmiş olan tiyopirimidin türevlerinden 5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (a) (Ergan, 2016), 5-benzoil-6-fenil-4-(4-metiltiyofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (b) (Çakır, 2017) ve 5-benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (c) (Sümer, 2010) ve (5-benzoil-6-fenil-4-(5,7-difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (d) (Aslanoğlu, 2007) bileşiklerinin sodyum azit ile reaksiyonları çalışıldı.

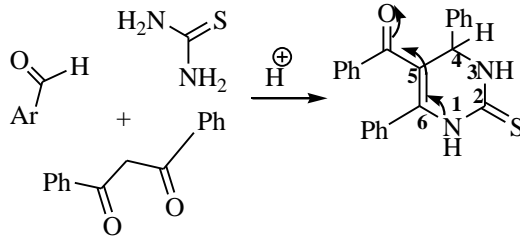
Biginelli reaksiyonu ilk defa 1883 yılında benzaldehit (I), üre (II) ve ethyl 3-oxobutanoat (III)'nin etil alkol içerisinde eser miktarda HCl ile reaksiyonu ile gerçekleştirilmiş (Biginelli, 1893). Reaksiyon sonucunda etil 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (IV) bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.1.).



Şekil 1.1. Biginelli reaksiyonu.

Bu reaksiyon bir reaksiyon kabı içerisinde üç bileşenin birleşmesi, tek kademede, hızlı ve yüksek verimle gerçekleşmesi açısından diğer pirimidin sentez yöntemlerine üstünlük sağlamıştır.

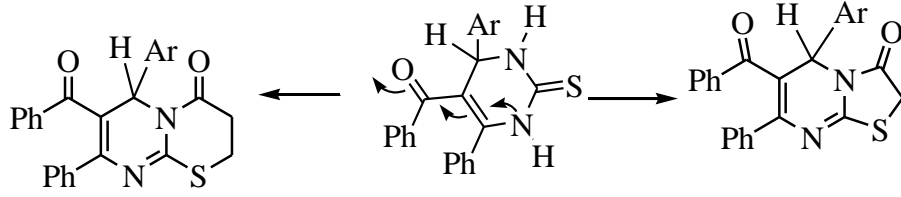
Biginelli reaksiyon yöntemi kullanılarak elde edilen a, b, c ve d bileşiklerin 2 konumunda bulunan kükürt atomu üzerinde bulundurduğu elektron yoğunluğu ile yüksek nükleofilik karakter göstermektedir. Pirimidin halkasında 1 konumunda bulunan azot atomu 5 konumunda bulunan benzoil grubu ile tautomerizasyona girdiğinden dolayı zayıf nükleofilik karakter taşımaktadır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Pirimidin bileşiğinde meydana gelen tautomerizasyon.

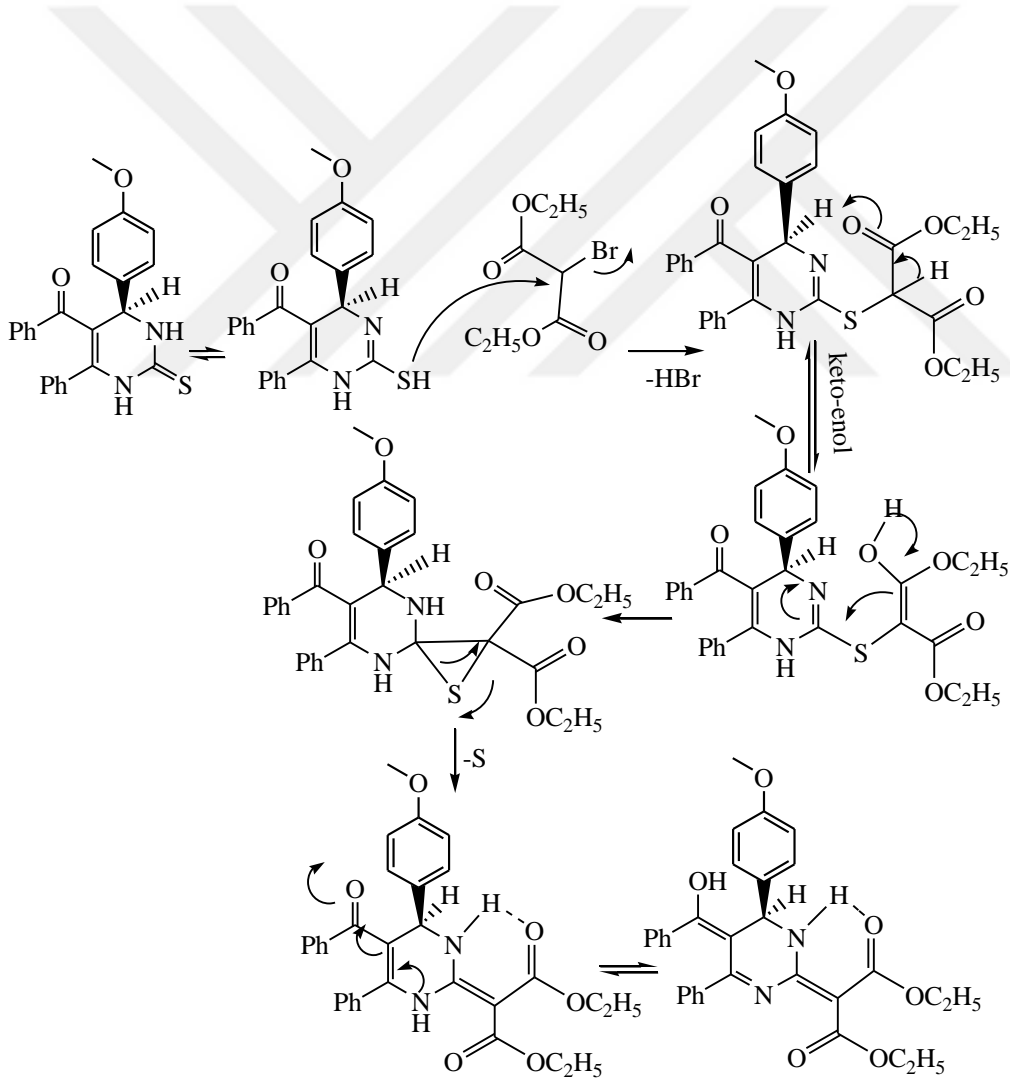
Bu sebeplerden dolayı pirimidin halka sisteminde bulunan 2 konumundaki kükürt ile 3 konumundaki azot reaksiyona daha açık durumdadır (Ergan, 2016). Bu özelliğinden faydalanılarak bu bölgede beşli ve altılı halka sistemleri çalışma grubumuz tarafından daha önceki çalışmalarımızda sentezlenmiştir (Şekil 1.3.).





Şekil 1.3. Pirimidin bileşiklerinin halkalanma reaksiyonu.

Ayrıca yine çalışma grubumuz tarafında 2 konumunda bulunan kükürt atomu yapıdan elimine edilerek 2 pozisyonuna karbon atomu ile bağlı gruplar eklenmiştir (Ergan, 2016). Reaksiyon sonunda pirimidin halkasına ester grubu bileşik eklenmiştir (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4. Pirimidin halkasına bağlı kükürdün eliminasyon mekanizması.

Bu çalışma kapsamında ise sodyum azit kullanılarak 2 konumunda bulunan kükürt atomunun elimine edilmesi ve aynı zamanda 3 konumundaki azot ile de halkalanma reaksiyonunun gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla grubumuz tarafından daha önceki çalışmalarda Biginelli reaksiyon yöntemi kullanılarak elde edilen a, b, c ve d bileşikleri literatürdeki prosedüre göre yeniden sentezlenerek sodyum azitle reaksiyonları araştırıldı.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında elementel analiz, IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopik yöntemlerin kullanılması ve moleküllerin elektronik yapılarının Gaussian paket programı kullanılarak 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).

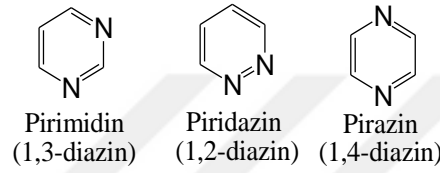
Çizelge 1.1. Gaussian programında kullanılan kısaltmalar ve metod açıklamaları

Kısaltma	Metod
HF	Hartree Fock öz uyumlu alan teorisi
DFT B3LYP	Becke tipi 3-parametrelili yoğunluk fonksiyon teorisi (Lee-Yang-Parr korelasyon modelini kullanır)
DFT BLYP	Becke tipi yoğunluk fonksiyon teorisi
STO-3G	Gaussian fonksiyonlu Slater orbital

## 2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

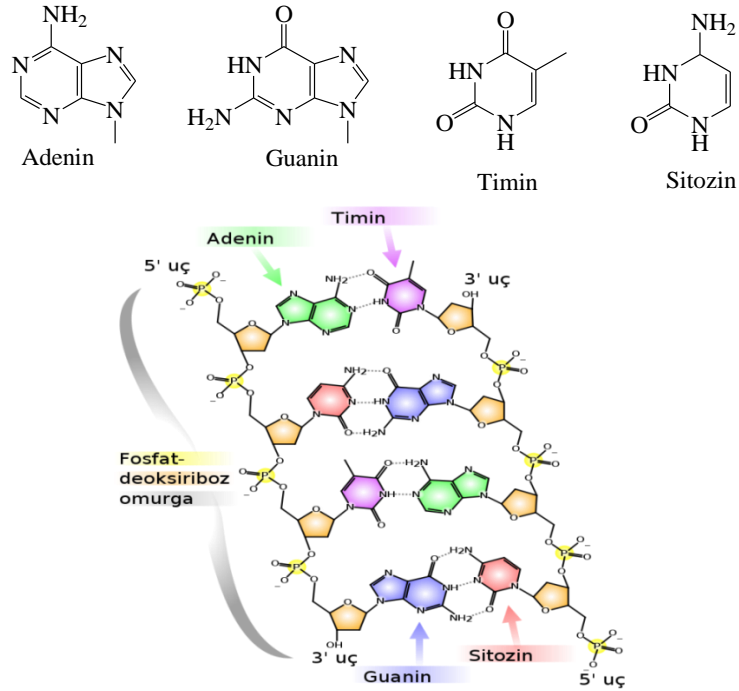
### 2.1. Genel Bilgiler

1,3-Konumunda azot bulunduran, altılı halka sistemine sahip diazin bileşiklerinden olan pirimidin, 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 bileşiklerinden olan adenin, timin, guanin ve sitozin DNA'nın yapısında bulunmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. DNA'nın yapısında bulunan pirimidin bileşikleri.

Pirimidin türevi bileşiklerin sentezi, bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri sebebiyle, üzerinde fazlaca durulan konulardan biri haline gelmiştir. Özellikle potansiyel antikanser ilacı olarak geliştirilen ve bir pirimidin türevi olan Zidovudin (Azidotimidin, AZT ya da ZDV)'in sentezinden sonra yine pirimidin türevi olan Dideoksiinosin, Dideoksisitidin, Stavudin ve Lamivudin bileşikleri de sentezlenmiş ve sağlık sektörünün kullanımına sunulmuştur (Boger, 1983; Akiyama ve ark., 1999; Buonora ve ark., 2001).

Virüslerin sebep olduğu grip, çocuk felci, kuduz ve AIDS gibi birçok hastalığın kontrol altına alınması ve tedavisi için antiviral ilaçların geliştirilmesi, ilaç sanayinin öncelikleri arasına girmiştir. Özellikle kondense türevi pirimidin bileşiklerinin göstermiş olduğu antiviral özellikten dolayı ilgili bileşik grubu bu alanda kullanılan ilaçların etken maddelerinden biri haline gelmiştir.

Pirimidinler organik bileşikler sınıflarından biri olan heterohalkalı bileşikler sınıfında yer alır. Heterohalka; halka sistemi içerisinde karbon ve hidrojenden başka azot, oksijen veya kükürt gibi atomları ihtiva eden halka sistemlerine verilen genel isimdir. Çoğunlukla yapısında heterohalka bulunduran bileşikler; ilaç sanayinde antikanser, antibiyotik, anti-inflamatuar, antidepresan, antimalaryal, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antidiyabetik, herbisidal, mantar öldürücü ve böcek öldürücü ajanların etken madde olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda kardiyovasküler rahatsızlıklardan kaynaklanan hipertansiyon rahatsızlıklarında, kalp ritim bozukluğunda ve boğaz iltihabı rahatsızlıklarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Yarım ve ark., 1999). Bu yönüyle; 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 artan bir öneme sahiptir (Gupta, 2015).

Zaman içerisinde, böylesine önemli olan heterohalkalı bileşik sınıfından olan pirimidin türevlerinin sentezlenmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bir kısmı, multikomponenet halkalanma yöntemi olarak adlandırılan, birden fazla reaktifin aynı kap içerisinde aynı zaman diliminde, tek basamakta ve yüksek verimle gerçekleştiği reaksiyon sınıfına girmektedir. Üç bileşenli reaksiyon sistemleri içerisinde pirimidin türevlerinin sentezinde en yaygın Biginelli reaksiyonu

kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu reaksiyon pirimidin türevi bileşiklerin sentezlenmesinde referans öneme sahiptir. Biginelli reaksiyonun standart prosedürü; etken maddelerin etanol içerisinde katalitik miktarda asit ortamında reaksiyona sokulmasıdır. Ancak bu prosedür çoğunlukla düşük verimle sonuçlanmaktadır (Kappe, 1993). Literatür incelendiğinde, daha yüksek ürün verimi elde etmek için *p*-toluensülfonik asit (Shutalev ve Kuksa, 1997), boran triklorit eterat (Hu ve ark., 1998), etil polifosforat (Kappe ve Falsone, 1998) ve kısa dalga boylu ışınlar (Gupta ve ark., 1995) gibi çok çeşitli katalizörlerin ve farklı reaksiyon koşullarının denendiği görülmektedir.

Bu tez çalışmasında öncelikli olarak multikomponent halkalanma reaksiyon yöntemlerinden olan Biginelli reaksiyonu ile daha önceki çalışmalarda grubumuz tarafından elde edilmiş olan tiyopirimidin türevlerinden a, b, c ve d bileşiklerinin sodyum azit ile reaksiyonlarının çalışılması amaçlanmıştır. Sodyum azit ile pirimidin halka sisteminin 2 konumunda bulunan kükürt atomunun elimine edilmesi ve aynı zamanda 3 konumundaki azot ile de halkalanma reaksiyonunun gerçekleştirilmesi planlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopik yöntemlerin kullanılması ve moleküllerin elektronik yapılarının Gaussian paket programı kullanılarak hesaplanması hedeflenmiştir.

Aynı zamanda tüm bileşiklerin elektronik yapılarının Gaussian paket program ile Density Functional Theory (DFT) yöntemi, 6-31G (d, p) baz seti kullanılarak B3LYP fonksiyonelleri ile elektronik yapıları incelenmesi amaçlanmıştır. Gaussian paket programı, bir molekül ile ilgili olan moleküler geometri, kuvvet alanları, IR şiddetleri gibi değerleri kuantum kimyasal olarak hesaplamaya yarayan bir paket programdır. Programda, deneysel, yarı deneysel, *ab initio* metodları kullanılabilen ve bu metodlara dayalı kimyasal hesaplamalar yapılabilmektedir. 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

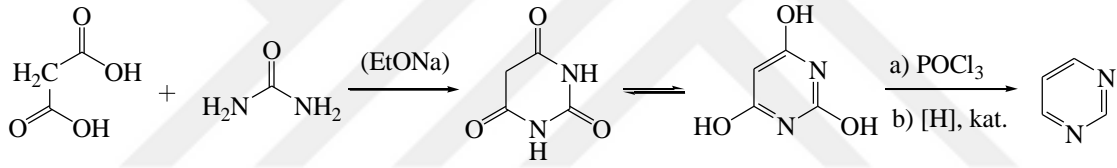
sayıları ve kiplerin görselleşmesinde yararlanılan bir programdır. Program kullanılırken öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir (Frisch ve ark., 2003).

Sentezlenen bileşiklerde hem elektron yoğunluğuna sahip azot ve oksijen atomlarının, hem de  $\pi$  elektronlarının bulunması bileşiklerin korozyon inhibisyon etkilerinin olabileceği izlenimi doğurduğundan, ilgili bileşiklerin korozyon inhibisyon etkilerinin teorik olarak incelenmesi de amaçlarımız arasında yer almaktadır.

## 2.2.Pirimidin Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

### 2.2.1. Malonik asit ve ürenin tepkimesi

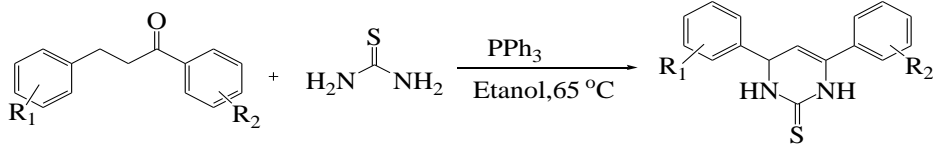
Malonik asit ile üre sodyumetilat katalizörlüğünde üre ile reaksiyona sokulduğunda barbitürik asit ve reaksiyonun devamında ise pirimidin elde edilir (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Malonik asit ile ürenin sodyum metilat katalizörlüğünde tepkimesi.

### 2.2.2. 1,3-diaril-2-propen-1-on'ların tiyöüre ile tepkimesi

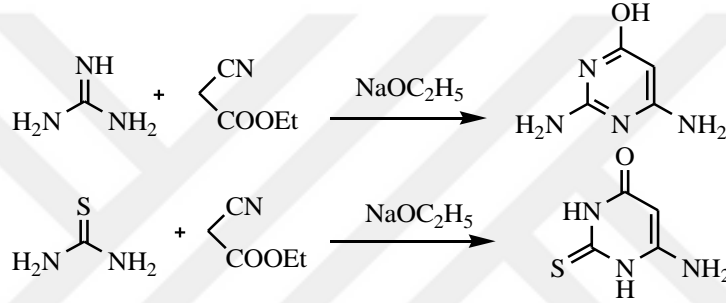
Katalizör olarak trifenilfosfin kullanılarak  $65^{\circ}\text{C}$ ' de etanol içerisinde tiyöüre ve 1,3-diaril-2-propen-1-on türevi bileşiklerin kondenzasyonu ile 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon türevlerinin sentezi etkili bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu metot önceki metotlarla karşılaştırıldığında 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-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 2.4.).



Şekil 2.4. 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-tiyon türevlerinin sentezi.

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

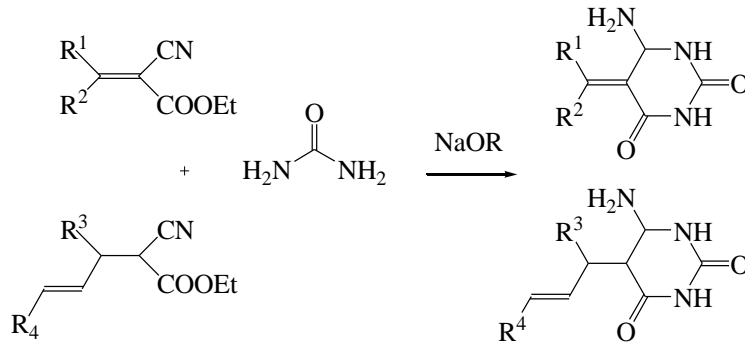
Bu sentez yönteminde etilsiyanoasetat türevi bileşikler sodyum etilat katalizörlüğünde üre veya üre türevleri ile kondenzasyon reaksiyonuna girer (Vanallan, 1956; West, 1961). Reaksiyon sonunda pirimidin bileşiği elde edilir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Etilsiyanoasetat türevi ile üre türevi bileşiklerin kondenzasyon tepkimesi.

### 2.2.4. Siyanoasetik asit ile üreid türevlerinin tepkimesi

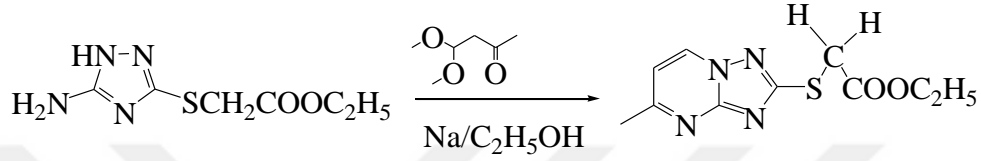
Siyanoasetik asit ile üre türevleri bazik ortamda reaksiyona sokulur (Hepner ve Frenkenberg, 1932; Papesch ve Schroder, 1951; Blicke ve Godt, 1954). Reaksiyon sonunda pirimidin türevi elde edilir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Siyanoasetik asit ile üreid türevlerinin bazik ortamda tepkimesi.

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

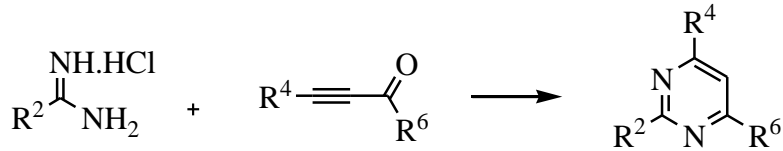
Etanoldeki sodyum etoksit çözeltisine 2-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetat eklenip, 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, 4,4-dimetoksibütan-2-on bileşiğinin etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilir (Chen ve ark., 2008). Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra katı süzülerek etanolden kristallendirilip, pirimidin türevi bileşik elde edilir (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. 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 sokulur (Bagley ve ark., 2004). Reaksiyon sonunda pirimidin türevi bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.8.).

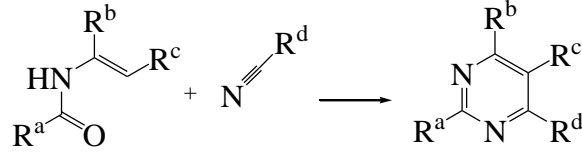


Şekil 2.8. Etinilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür tuzu ile tepkimesi.

### 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 2.9.).





Şekil 2.9. 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 Halkalanma Reaksiyonları (MHR)

Multikomponent Halkalanma Reaksiyonları (MHR), aynı kap içerisinde üç veya daha fazla reaktantın temel kısımlarının birleşerek ürünün oluştuğu reaksiyonlardır. Tek basamakta gerçekleştiği için pratik sentez yöntemleri arasındadır. MHR'ler çok basamaklı sentezden daha kolay gerçekleşir. Bundan dolayı MHR'ler “ideal sentez” fikrine oldukça yakındır. Son 150 yıl içinde, klasik MHR kimyası 1960'da Helmann ve Opitz tarafından yazılan “ $\alpha$ -Aminoalkylierung” kitabında özetlenmesi ile geliştirildi. Mannich ve Pictet-Spengler reaksiyonu en tanınmış isimli MHR reaksiyonlarıdır. Genel olarak bir Multikomponent Halkalanma Reaksiyonu aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır.

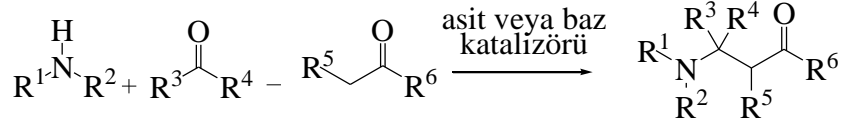
- Basit olmalı
- Verim yüksek olmalı
- Hem kullanılan reaktiflerden hem de zaman ve harcanan enerjiden tasarruf sağlamalı
- Çevreye dost olmalı
- Tek kap içerisinde gerçekleşmeli

Sentez reaksiyonlarında en yaygın olarak kullanılan MHR reaksiyonları.

- 1) Mannich reaksiyonu,
- 2) İzosiyanit temelli Passerini reaksiyonu,
- 3) Hantsch'ın dihidropiridin sentezi,
- 4) Ugi'nin dört komponentli reaksiyonu,
- 5) Strecker'in amino asit sentezi,
- 6) Asinger reaksiyonu,
- 7) Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder reaksiyonu,
- 8) Davidson Siklizasyonu,
- 9) Biginelli reaksiyonu,

### 1) Mannich Reaksiyonu

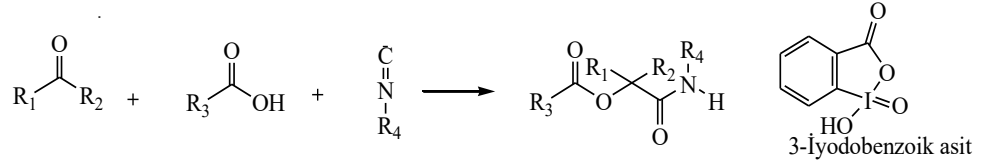
Mannich reaksiyonu, primer veya sekonder amin ve iki karbonil bileşiğini (birisi enolleşebilen birisi enolleşemeyen) Mannich bazı olarak bilinen bir asit veya baz katalizörü kullanılarak,  $\beta$ -amino karbonil bileşiğine dönüştürmek için kullanılan bir organik reaksiyondur (Mannich ve Krösche, 1912). Reaksiyon sonunda çeşitli aminokarbonil bileşikleri elde edilir (Şekil 2.10.).



Şekil 2.10. Amin ve iki karbonil bileşiğinden Mannich bazı ile  $\beta$ -aminokarbonil bileşiği eldesi.

### 2) Passerini Reaksiyonu

Passerini Reaksiyonu bir aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezli  $\alpha$ -açiloksi karboksamit ürünlerin izonitril temelli MCR reaksiyonudur. Üç bileşenden, C ( $\text{sp}^2$ ) 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 2.11.).



Şekil 2.11. Aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezi.

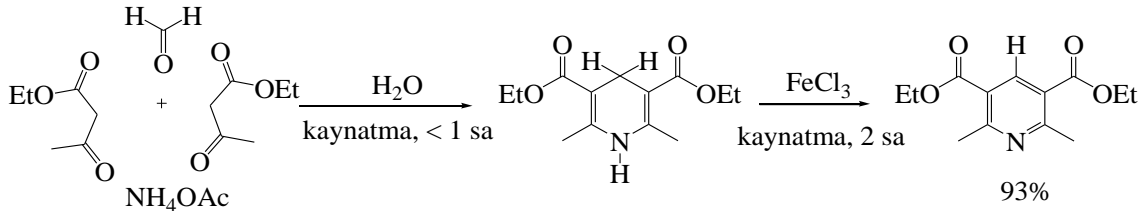
Geleneksel Passerini reaksiyonu tek kap reaksiyonu içinde bir aldehit içerir. Bazı durumlarda aldehit kararlı değildir ve muamele edilmesi zordur. Nguansavanh ve Zhu (2006), son zamanlarda aldehit yerine uygun alkol ve 2-iyodoksibenzoik asit (IBX) (3) kullanılmasını tanımlamışlardır.

### 3) 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 aromatzasyonudur. 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.

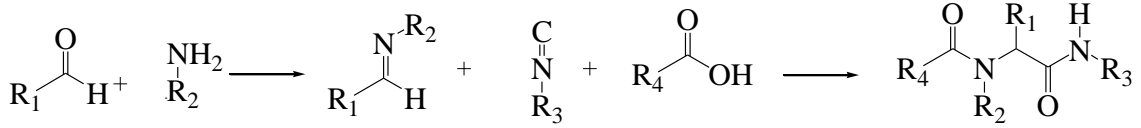
Xia ve Wang (2005) reaksiyonda, reaksiyon çözücüsü olarak suyun kullanılabilceğini ve demir klorür, mangan dioksit veya potasyum permanganat ile doğrudan aromatzasyonun gerçekleşeceğini söylemişlerdir (Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Çözücü olarak su kullanılan pirimidin sentez tepkimesi ve aromatzasyonu.

#### 4) Ugi Reaksiyonu

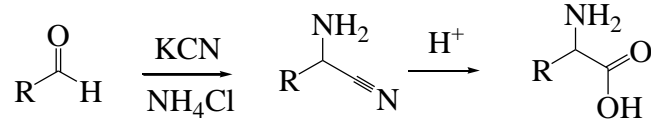
Ugi Reaksiyonu  $\alpha$ -aminoasil amit türevlerinin hazırlanması için hızlı bir yol sağlayan bir izonitril temelli MCR'dir. Ugi 4 komponent kondenzasyonu bir amin, okzo bileşik, karboksilik asit ve izosiyanidin kullanıldığı en çok belgelenen ve çok yönlü multikomponent reaksiyonlardan birisidir (Şekil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



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

#### 5) Strecker Reaksiyonu

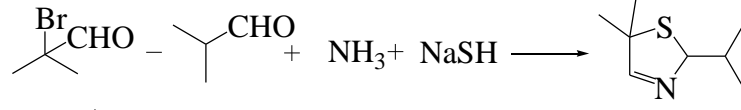
Aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün reaksiyonu Strecker reaksiyonu olarak bilinir (Strecker, 1850). Reaksiyon sonucunda  $\alpha$ -amino nitrillerin tek basamak sentezi gerçekleştirilir (Şekil 2.14.).



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

#### 6) 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 2.15.).

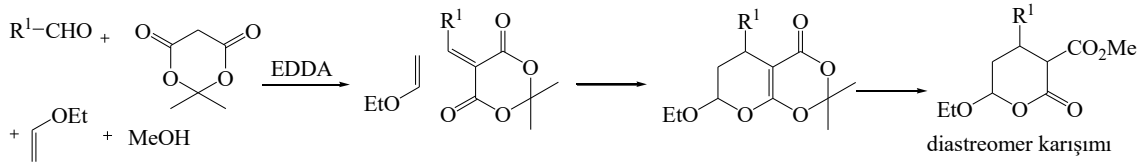


Şekil 2.15.  $\alpha$ -halojenlenmiş karbonil bileşiği, sodyum hidrosülfid, amonyak ile tiyazolin oluşumu.

### 7) 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 2.16.'de verilmiştir (Tietze ve Rackelmann, 2004).

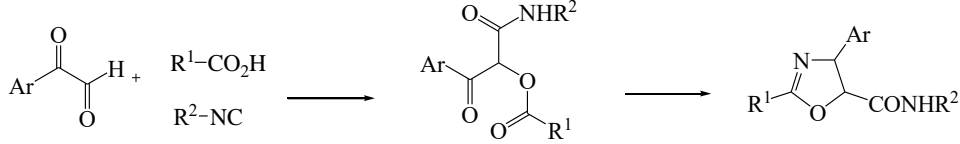


Şekil 2.16. 4-komponentli domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder tepkimesi.

### 8) 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-trisübstitüe oksazol-5-karboksamide uygun verimde siklize olmuştur (Zhu ve Bienaymé, 2005).  $\alpha$ -açiloksi- $\beta$ -ketoamitlerin büyük bir kısmı reaksiyon komponentlerinin değiştirilmesiyle hazırlanabilir, böylece metot oksazol-5-karboksamitlerin bir çeşidi için kolay erişim sağlar (Şekil 2.17.).

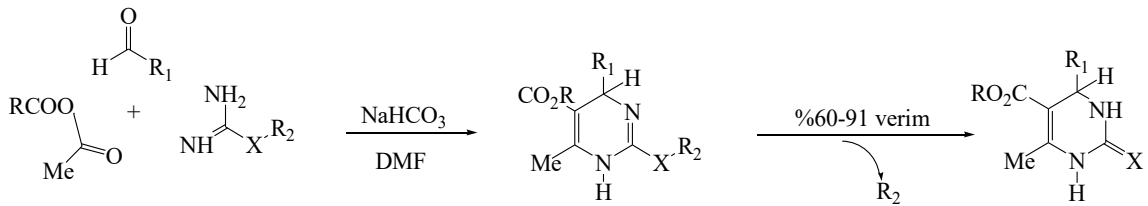


Şekil 2.17. Passerini-3CR/Davidson siklizasyon tandemiyle oksazol-5-karboksamitler.

## 9) 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.

Çözücü olarak DMF ve katalizör olarak sodyum bikarbonatın kullanıldığı bu reaksiyonda özellikle guanidin ile çalışıldığında önemli verim artışlarının olduğu tespit edilmiştir (Atwal, 1989), (Şekil 2.18.).

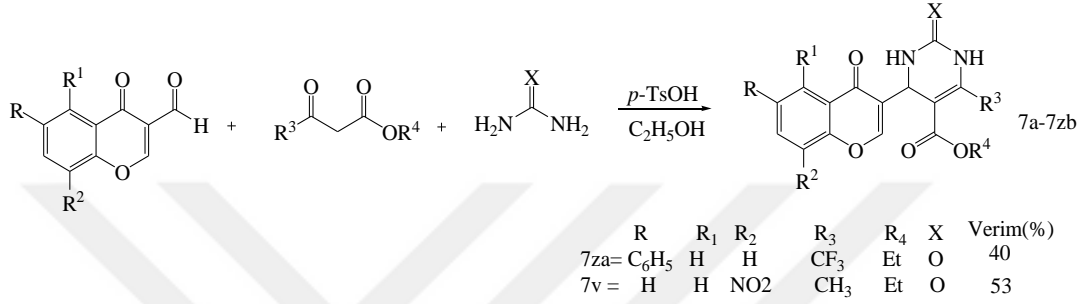


Şekil 2.18. Atwal modifikasyonu.

### 2.3.1. Biginelli reaksiyonunun çeşitli uygulamaları

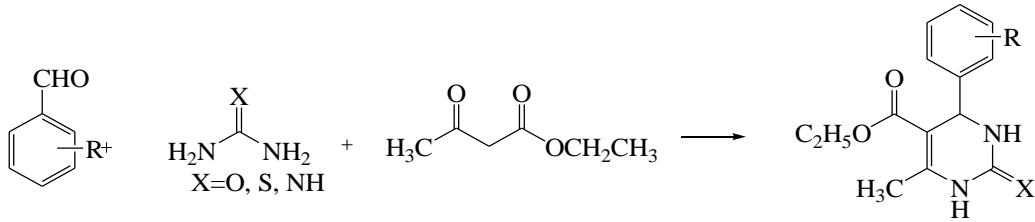
Raju B.C. ve ark. (2011), 4*H*-kromen-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat türevlerinin bir serisini sentezlemiş ve *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (MTB)' e karşı *in vitro* anti-mico bakteriyal aktivitelerini ve A549, SK-N-SH ve HeLa içeren 3

insan kanser hücre birimine karşı sitotoksitesitelerini incelemişler. 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 sitotoksisite etkilerine bakıldığında 7v bileşiği standart ilaç olan doksorubisin ile kıyaslandığında en etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.19.).



Şekil 2.19. 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 tetrabutülamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.20.).

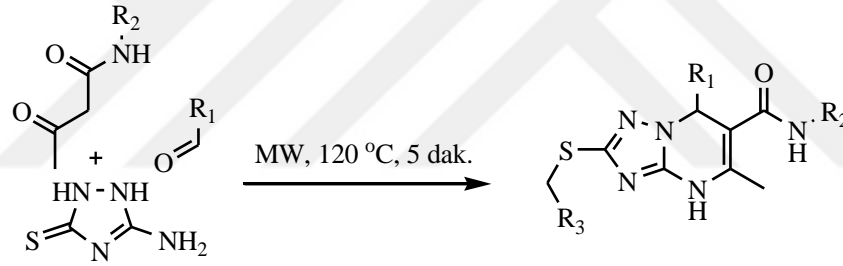


Şekil 2.20. Dihidropirimidin türevlerinin tetrabutülamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezi.

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.

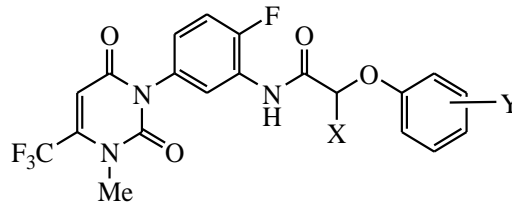
Pirimidin türevi bileşiklere artan ilgi, alternatif katalizörlerin ve birçok sentetik yöntemin gelişmesine neden olmuştur. Bu yöntemlerin başında Biginelli siklokondenzasyon reaksiyonu gelmektedir. Bu reaksiyonda son yıllarda verimi arttıran ve reaksiyon süresini kısaltan,  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ ,  $Cu(OTf)_2$ ,  $VCl_3$ ,  $Yb(OTf)_3$  ve  $LaCl_3 \cdot 7H_2O$  gibi Lewis asit katalizörleri kullanılmaktadır. Ayrıca polimer destekli, resin-bağlı izotiyoüre, poli(4-vinilpiridin-co-divinilbenzen-Cu-II) kompleksi, cerialvinil-pirimidin polimer nanokompozit, *N*-butil-*N,N*-dimetil- $\alpha$ -fenil-etil amonyum bromür ve çeşitli diğer katalizörler de Biginelli reaksiyonunda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Son gelişmeler ışığında MCR'lerde mikrodalga yöntemi kullanılmaya başlanmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir (Chebanov ve ark., 2006).

Mikrodalga yöntemi ile 7-aril-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1,2,4-triazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-6-karboksamit  $120^\circ C$  de 5 dakikada elde edilmiştir (Şekil 2.21.), (Chebanov ve ark., 2006).



Şekil 2. 21. 7-aril-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1,2,4-triazol[1,5- $\alpha$ ]pirimidin-6-karboksamitlerin mikrodalga destekli organik sentezi.

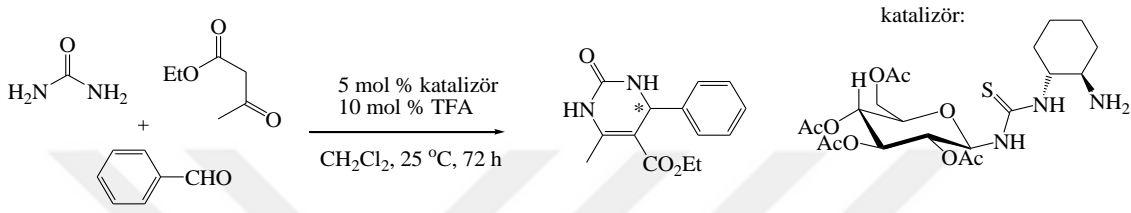
Benzer şekilde *N*-(2-floro-5-(3-metil-2,6-diokzo-4-(triflorometil)-2,3-dihidro pirimidin-1(6*H*)-il) fenil)-2-fenoksi) asetamid bileşiği Wu ve ark. (2011), tarafından sentezlenmiş ve herbisidal aktiviteleri sera ortamında yabancı otlara karşı denenmiştir. Bu çalışmanın biyoanaliz sonuçları, bileşiğin çift filizli yabancı otlara karşı iyi bir zararlı ot öldürücü aktivitesi olduğunu göstermiştir (Şekil 2.22.).





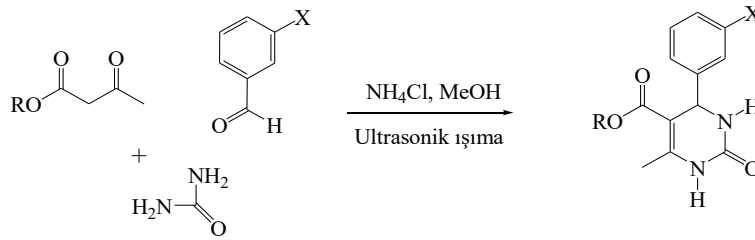
Şekil 2.22. İyi herbisidal aktivite gösteren dihidropirimidin türevi bileşik.

Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu (DHPMs) %99 verime kadar biginelli reaksiyonuyla sentezlenmiştir (Wang ve ark., 2009). Bu reaksiyon kombine katalizör olan kiral bifonksiyonel primer amin-tiyöre ve katkı maddesi olarak *tert*-bütilamonyum trifloroasetat (*t*-BuNH<sub>2</sub>.TFA) bir Brønsted asidi eşliğinde oda sıcaklığında diklormetan içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.23.).

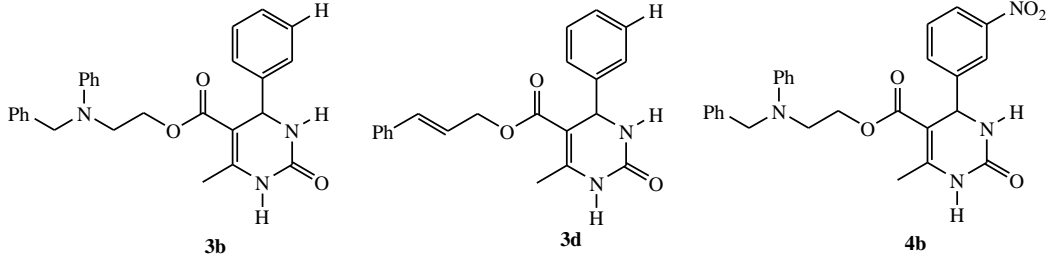


Şekil 2.23. Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu (DHPMs) ve kiral bifonksiyonel katalizör.

Başka bir çalışmada Stefani ve ark. (2006), Biginelli reaksiyonunda NH<sub>4</sub>Cl katalizörlüğünde ultrasonik sistemde yüksek verim ve kısa reaksiyon süresine ulaşmışlar (Şekil 2.24). 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 2.25.).

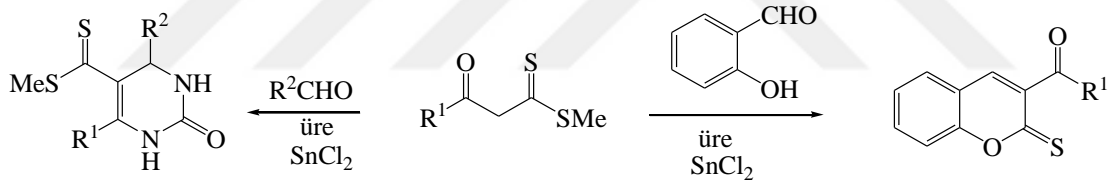


Şekil 2.24. NH<sub>4</sub>Cl varlığında ultrasonik ışımada dihidropirimidinonların sentezi.



Şekil 2.25. ROS seviyelerini azaltmada ve Fe+EDTA tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü aktivite gösteren bileşikler.

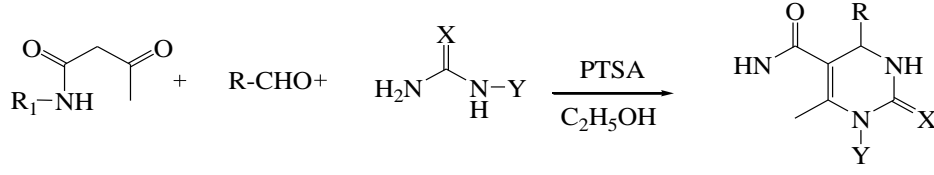
Singh ve Devi (2009), 5-metilmerkaptotiyokarbonil-4-aril-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on ve substitüe 2H-kromen-2-tiyonlar için kolay bir yol geliştirdi. Bu yöntemde üre, aldehit ve  $\beta$ -okzoditiyoesteri  $\text{SnCl}_2$  katalizörlüğünde reaksiyona sokulmaktadır. Bu yöntem üç bileşenli Biginelli reaksiyonunu içerir. Öte yandan, sübstitüe 2H-kromen-2-tiyonların yüksek verimle elde etmek için aynı koşullar altında substitüe salisilaldehit ve  $\beta$ -okzoditiyoesterin reaksiyonundan faydalanılmaktadır (Şekil 2.26.).



Şekil 2.26.  $\text{SnCl}_2$  katalizli dihidropirimidinonların eldesi.

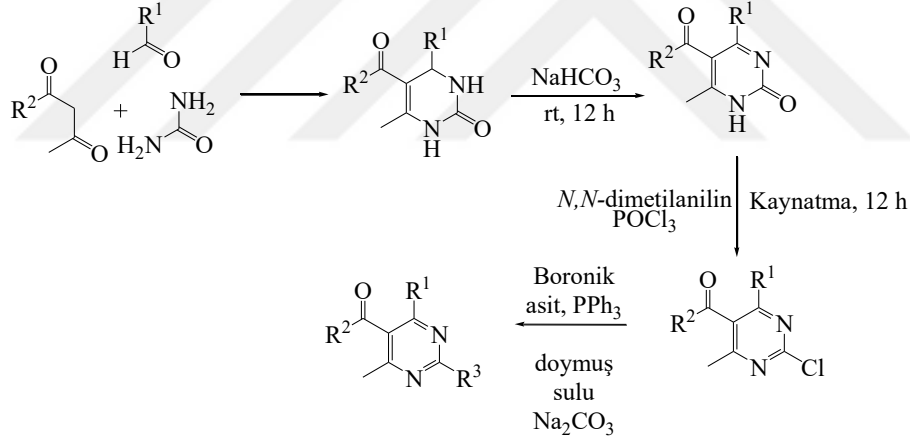
Kumar ve ark. (2009), Biginelli reaksiyonunda katalizör olarak *p*-toluen sülfonik asidi kullanmışlar ve iyi bir verimle dihidropirimidin bileşiklerini hazırlamışlardır. Sentezlenen bileşiklerin, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) metodu kullanılarak *in vitro* ortamda antioksidan kapasiteleri çalışılmıştır.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

Kumar ark. (2009), 1,4-dihidropirimidinleri, uygun  $\beta$ -ketoester (2-kloroasetanilit veya *N*-metilasetoasetamit), üre, tiyüre veya siyanoguanidin ve uygun aldehidi, katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit varlığında çözücü olarak etanol içeren cam bir balonda hazırlamışlardır (Şekil 2.27.).



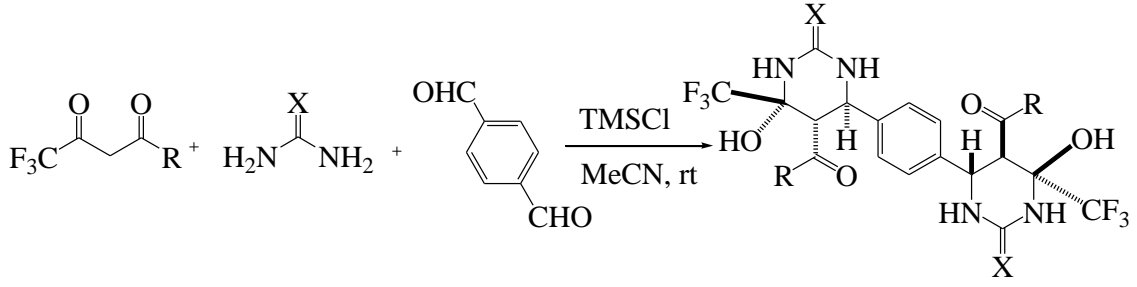
Şekil 2.27. *p*-toluen sülfonik asit kullanılarak pirimidin türevi bileşiklerin eldesi.

Gholap ve ark. (2008), 3,4-dihidropirimidinlerin dehidrojenasyonu, takiben klorlama ve palladyum katalizli C-C-Suzuki/Sonogashira coupling reaksiyonlarının ardışık işlevselleştirilmesiyle tetrasubstitüe pirimidinlerin sentezi için regioselektif etkili bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 2.28.). Sentezlenen bütün bileşiklerin, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Benjaminiella poitrasii*, *Yarrowia lipolytica* ve *Fusarium oxysporum*'a karşı antifungal aktiviteleri ve Gram-negatif *Escherichia coli* ve Gram-pozitif *Staphylococcus aureus*'e karşı antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir.



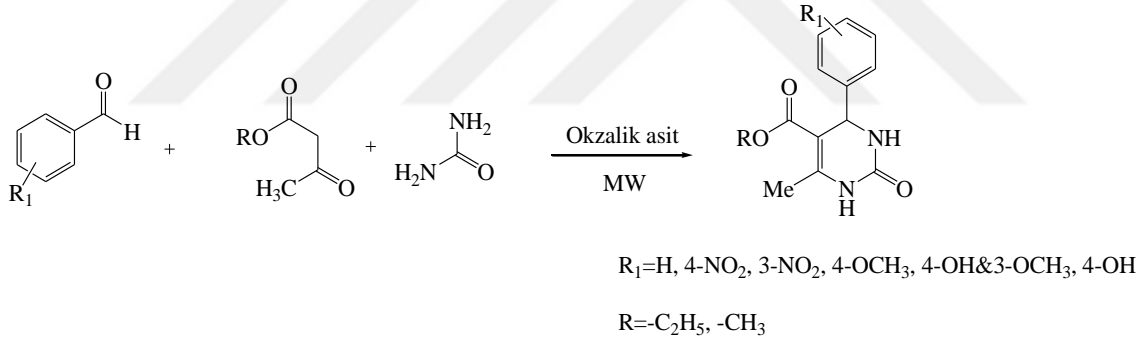
Şekil 2.28. Tetrasübstitüe pirimidinlerin regioselektif bir yaklaşım ile sentezi.

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 2.29.).



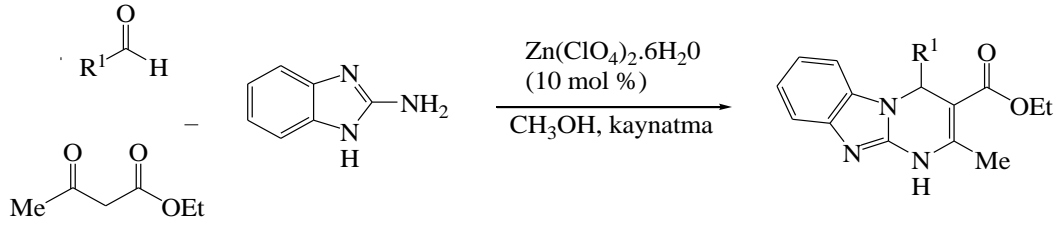
Şekil 2.29. Klorotrimetilsilan kullanılarak bis(tetrahidropirimidinon)benzenin yeni triflorometil türevlerinin sentezi.

Gangwar ve Kasana (2012), 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on türevlerini yeni, etkili ve çevreye faydalı katalizör olarak okzalik asit kullanımıyla mikrodalga altında sentezlemiştir (Şekil 2.30.). Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri, üç yöntem ile değerlendirilmiştir: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikalleri ile radikal yakalama etkisi, indirgenme gücü ve  $Fe^{+2}$  şelatlama aktivitesi. Benzen halkasındaki OH grubuna sahip bileşiklerin daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



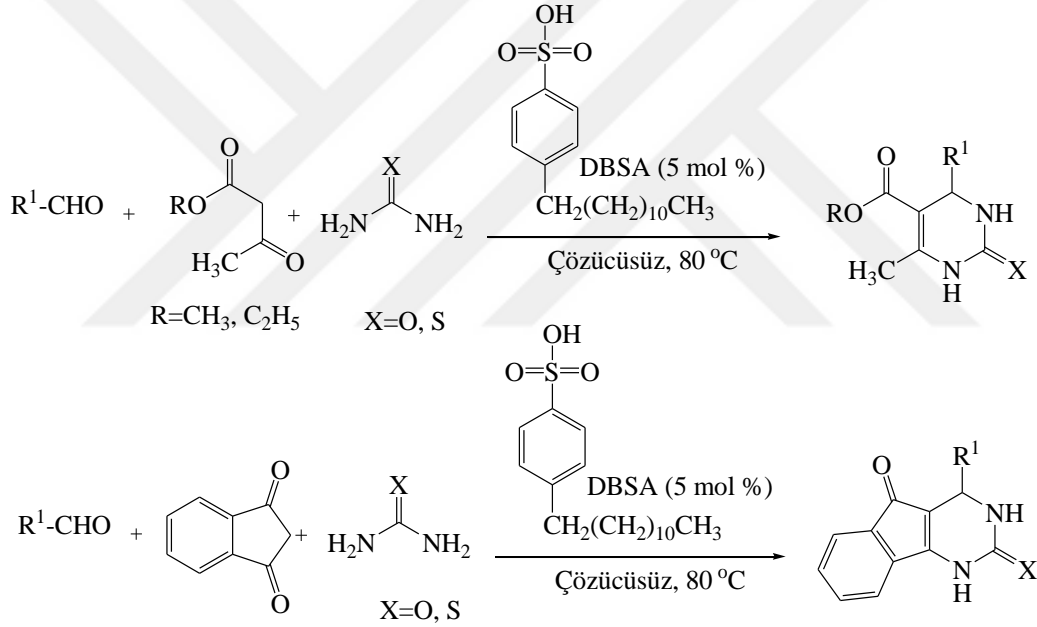
Şekil 2.30. Okzalik asidin katalizör olarak kullanıldığı mikrodalga ışına altında 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on türevlerinin sentezi.

Kaur ve ark. (2015), trisiklik dihidropirimidin türevlerini tek basamakta Traubee Schwarz reaksiyonu ile  $Zn(ClO_4)_6 \cdot 6H_2O$  katalizörü varlığında iyi bir verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.31.). Saflaştırılan 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.



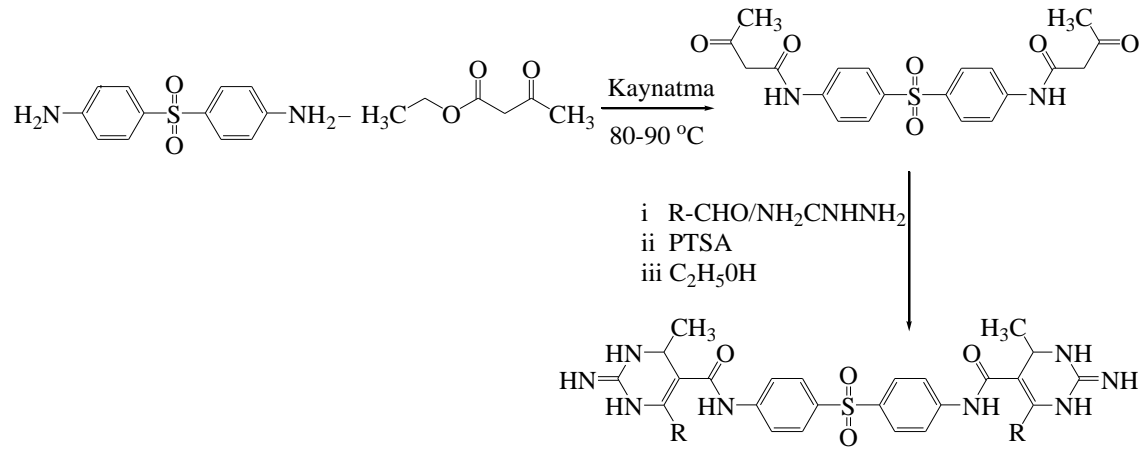
Şekil 2.31.  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  katalizörlüğünde Traubee Schwarz reaksiyonu ile dihidropirimidinlerin eldesi.

Aswin ve ark. (2014a) ise 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on ve tiyonları katalizör olarak *p*-dodesilsülfonik asit kullanarak çözücüsüz ortamda, 80 °C' de sentezlemiştir (Şekil 2.32.).



Şekil 2.32. *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 izoniiazid (INH) direncini çalışmışlardır (Şekil 2.33.).



Şekil 2.33. Bis dihidropirimidin bileşiklerinin eldesi

### **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.

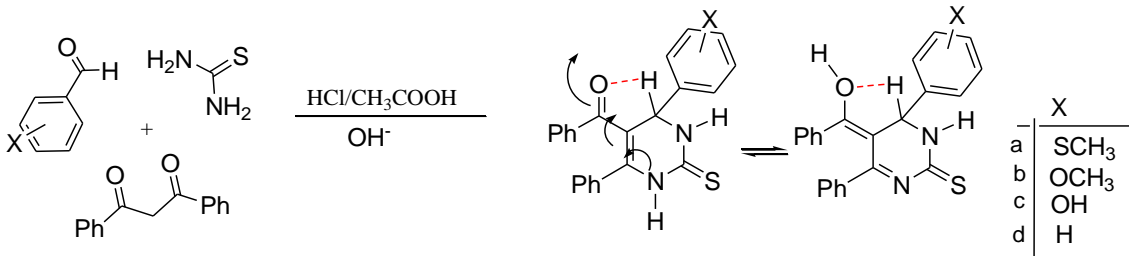
- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı.
- Heidolp 4100 Marka Rotary Evaporator.
- Memmert UN55 marka etüv.

- 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

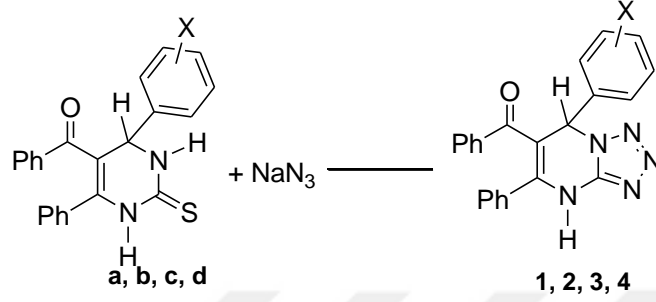
Bu tez çalışmasında; 5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (a) (Ergan, 2016), 5-benzoil-6-fenil-4-(4-(metiltiyo)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (b) (Çakır, 2017), 5-benzoil-6-fenil-4-(4-hidroksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (c) (Sümer, 2010) 5-benzoil-6-fenil-4-(5,7-Difenil-4,7-dihidrotetrazol[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (d) (Aslanoğlu, 2007) ilgili literatürlere göre Biginelli reaksiyonu prosedürüne göre yeniden sentezlendi. Sentez reaksiyonlarında Biginelli reaksiyonundan farklı olarak çözücü olarak asetik asit ve katalizör olarak HCl kullanıldı ve yüksek verimle bileşikler elde edildi. Bileşiklerin yapıları ilgili tez çalışmalarında aydınlatılmış olduğundan dolayı erime noktası tayini ile ürünler kontrol edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Çıkış maddesi olarak kullanılan ve daha önce sentezlenmiş a, b, c ve d bileşiklerinin sentez reaksiyonu.



Çıkış maddesi olarak kullanılan a, b, c ve d ile simgelenen bu pirimidin türevleri uygun koşullarda sodyum azit ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyonlar sonucunda pirimidin yapısında bulunan kükürt atomu eliminasyona uğrayarak yeni bir halka sistemine sahip pirimidin türevi bileşikler sentezlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 1,2,3 ve 4 bileşiklerinin sentez reaksiyonu.

### 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) teorisi çerçevesinde çalışıldı.

Hesaplamalar sonucunda moleküllerin molekül orbital sınır orbitallerinin ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$  ve  $\Delta E$  gap) enerji değerleri elde edildi ve yorumlandı.

Molekül orbitalleri bağ ve karşı bağ olmak üzere iki tanedir. Işın soğurulunca elektronik uyarıya yol açar ve bir elektron düşük enerjili bir elektronik düzeyden daha yüksek 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.

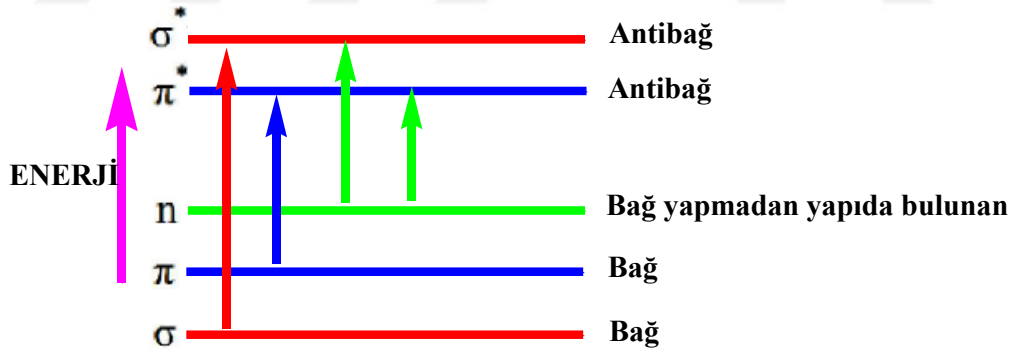
Bir molekülde tam doldurulmuş en yüksek moleküler sınır orbital HOMO’dur. Bu orbitalin enerjisi de  $E_{HOMO}$  olarak adlandırılır.  $E_{HOMO}$ , başka bir ifadeyle, molekül

kararlı durumda iken molekülden koparılması en kolay olan elektronun koparılabilmesi 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 3.3).



Şekil 3.3. 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 elektrofiliğe 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 parçacıklı 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 kullanılabileceği 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, yarı deneysel 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 bazı basitleştirmeler 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 P. Pulay'ın 1969'da ki 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, baz 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 orbitallerinden 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 hesaplarken, 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

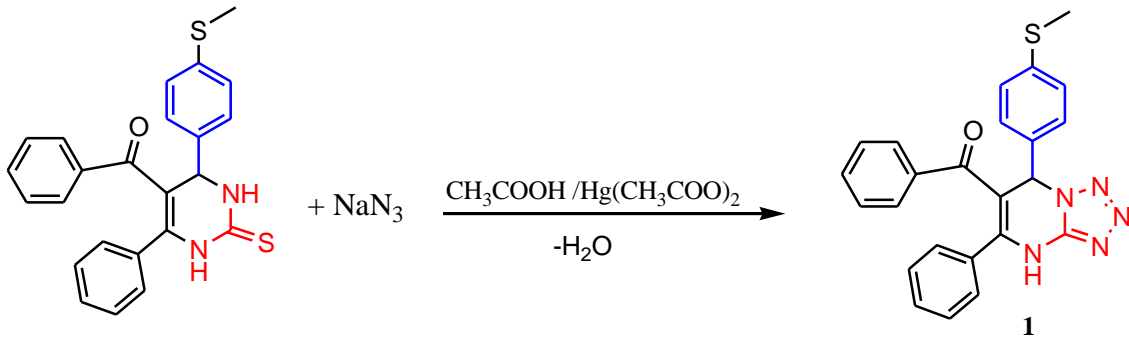
### 4.1. Sentez Çalışmaları

#### 4.1.1. Genel prosedür

100 ml' lik bir cam balon içerisine 10 ml asetik asit, 1 mmol pirimidin bileşiği, 2 mmol sodyum azit ve 1 mmol civa asetat eklenerek 100°C'de 6 saat ısıtıldı. Reaksiyonun gidişi TLC den takip edildi. Siyah renkli HgS süzülerek uzaklaştırıldı. Ele geçen katı madde uygun bir kristallendirici de kristallendirilerek saflaştırıldı.

##### 4.1.1.1. (7-(4-(metiltiyofenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (1)

Asetik asitten kristallendirilen 1 bileşiğinin (Şekil 4.1.) erime noktası: 260-262 °C ve reaksiyon verim %64 olarak tespit edildi.

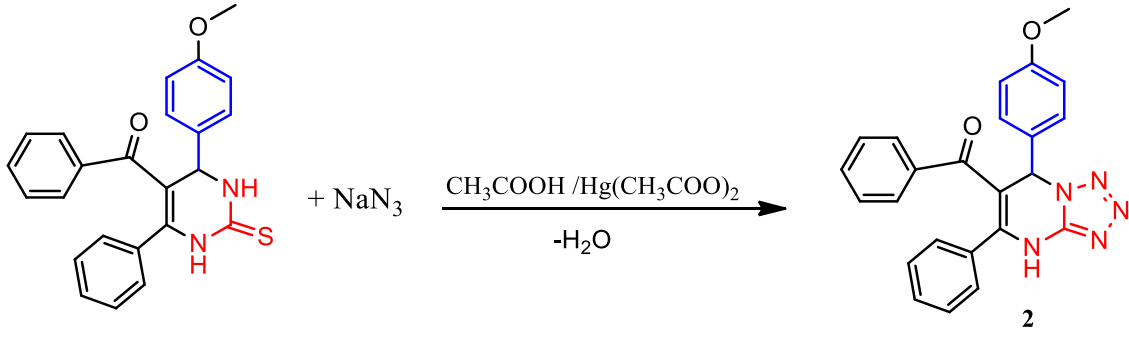


Şekil 4.1. 1 Molekülünün sentez tepkimesi.

##### 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 tespit edildi.

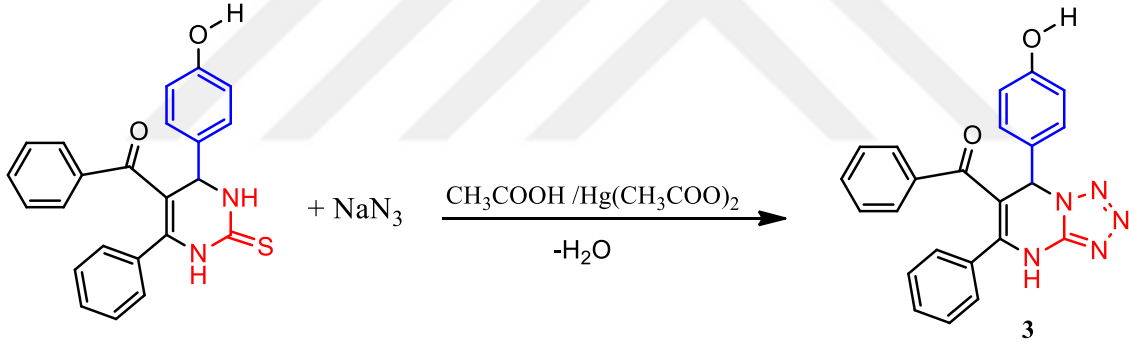




Şekil 4.2. 2 Molekülünün sentez tepkimesi.

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

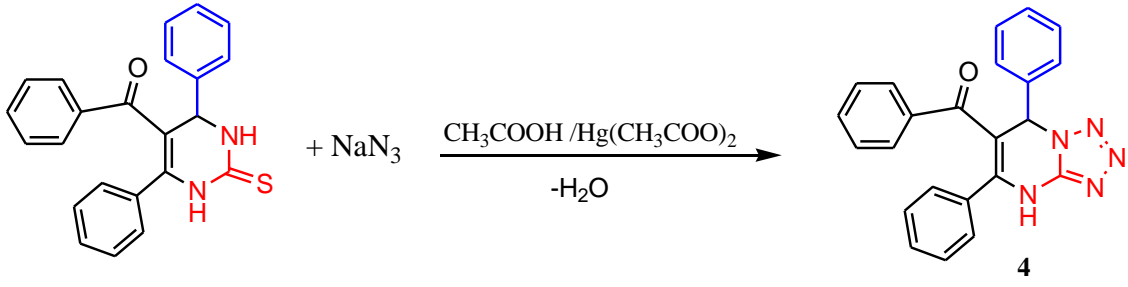
Metanolden kristallendirilen 3 bileşiğinin (Şekil 4.3.) erime noktası: 252-253 °C ve reaksiyon verim %59 olarak tespit edildi.



Şekil 4.3. 3 Molekülünün sentez tepkimesi.

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

Asetik asitten kristallendirilen 4 bileşiğinin (Şekil 4.4.) erime noktası: 275-276 °C ve reaksiyon verim % 62 olarak tespit edildi.



Şekil 4.4. 4 Molekülünün sentez tepkimesi.

## 4.2. Hesaplamalı Kimya

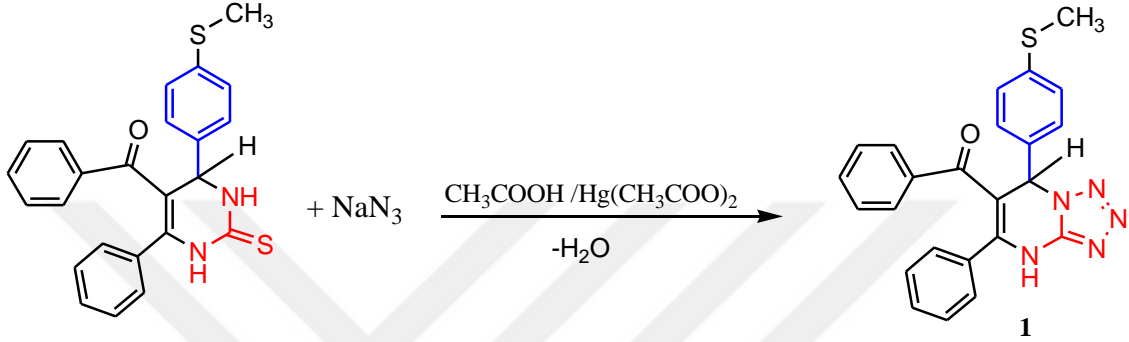
Hesaplamalı kimya yöntemlerinden biri olan Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory “DFT”) yöntemi ile B3LYP/6-31G (d, p) seviyesinde Gaussian 09W paket programı kullanılarak moleküllerin elektronik yapıları; (HOMO” Highest Occupied Molecular Orbital (en yüksek dolu orbital)”, LUMO “Lowest Unoccupied Molecular Orbital (en düşük dolu olmayan orbital)”),  $\Delta E_{\text{gap}}$ , moleküler haritaları, nükleofilik, elektrofilik karakterleri, dipol momentleri, elektronegativiteleri, kimyasal sertlikleri, kimyasal yumuşaklıkları, iyonizasyon potansiyelleri hesaplandı. Bu hesaplamalar ışığında sentezlenmiş olan bileşiklerin korozyon inhibitörü olarak kullanılabilirlikleri teorik olarak tartışıldı.



## 5. BULGULAR

### 5.1. (7-(4-(metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (1)

1 molekülünün sentez reaksiyonu Şekil 5.1.' de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.1. 1 Molekülünün sentez reaksiyonu.

(7-(4-(metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (1) molekülünün erime noktası: 260-262 °C; Reaksiyon verim (%): 64; Molekülün kapalı formülü: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>; Molekül ağırlığı: 425,13 g/mol; Molekülün elementel analiz sonuçları; Teorik: %C; 67.74, %H; 4.50, %N; 16.46. Sonuç: %C; 67.74, %H; 4.55, %N; 16.48.

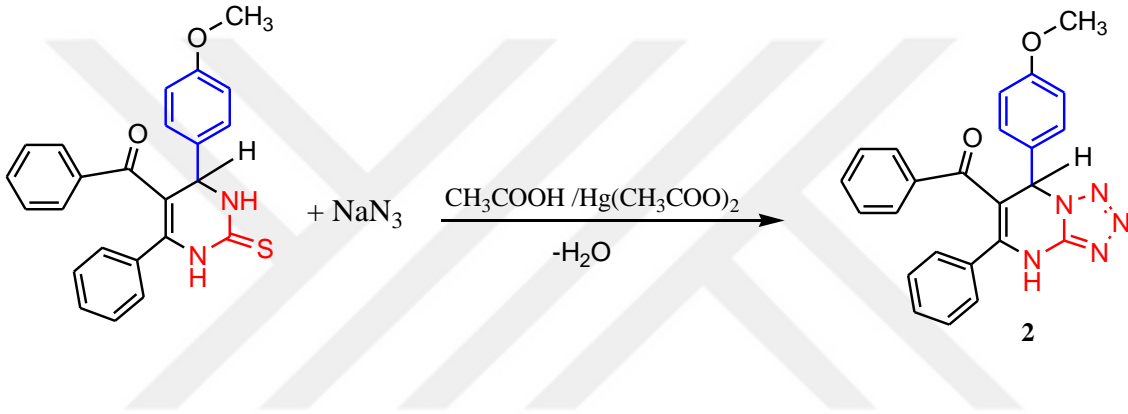
(7-(4-(metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (1) molekülü için KBr pellet kullanılarak alınan FT- IR sonuçlarına göre; 3218 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pik pirimidin halkasında bulunan NH grubuna, 3084, 2960 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pikler yapıdaki alifatik CH gruplarına, 1692 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pik benzoil grubuna 1623, 1582 ve 1549 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pikler ise halkada bulunan C=C, C=N ve N=N gruplarına ait oldukları şeklinde yorumlandı.

(7-(4-(metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il) (fenil) metanon (1) molekülü için DMSO-d<sub>6</sub> çözücüsü kullanılarak alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda; δ=11.95 ppm'de gözlenen singlet pik NH grubuna, δ=7.42-7.00 ppm'de gözlenen multipllet pik grubu aromatik halka protonlarına, δ=6.94 ppm'de gözlenen singlet pik pirimidin halkasında bulunan CH protonuna ve δ=2.620 ppm'de gözlenen singlet pik de CH<sub>3</sub> grubunun protonlarına yorumlandı.

(7-(4-(metiltiyo)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il) (fenil) metanon (1) molekülü için DMSO- $d_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda;  $\delta=196.40$  ppm (C=O),  $\delta=170.10$  (C=N), 160.24(C=C), 149.65, 149.16, 144.46, 138.75, 133.35, 131.24, 131.23, 129.92, 128.81, 127.93, 114.04, 107.65, 60.06, 55.08, 28.70 (CH<sub>3</sub>) karbonlarına ait pikler oldukları şeklinde yorumlandı.

## 5.2. (7-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2)

2 molekülünün sentez reaksiyonu Şekil 5.2.' de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.2. 2 Molekülünün sentez reaksiyonu.

(7-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2) molekülünün erime noktası: 267-268°C; Reaksiyon verim (%): 65; Molekülün kapalı formülü: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; Molekül ağırlığı: 409,15g/mol; Molekülün elementel analiz sonuçları; Teorik: %C; 70.40, %H; 4.68, %N;17.10. Sonuç: %C; 70.42, %H; 4.70, %N;17.09.

(7-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2) molekülü için KBr pellet kullanılarak alınan FT- IR sonuçlarına göre; 3217 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pik pirimidin halkasında bulunan NH grubuna, 3086, 2966 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pikler yapıdaki alifatik CH gruplarına, 1695 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pik benzoil grubuna 1627, 1587 ve 1546 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pikler ise halkada bulunan C=C, C=N ve N=N gruplarına ait oldukları şeklinde yorumlandı.

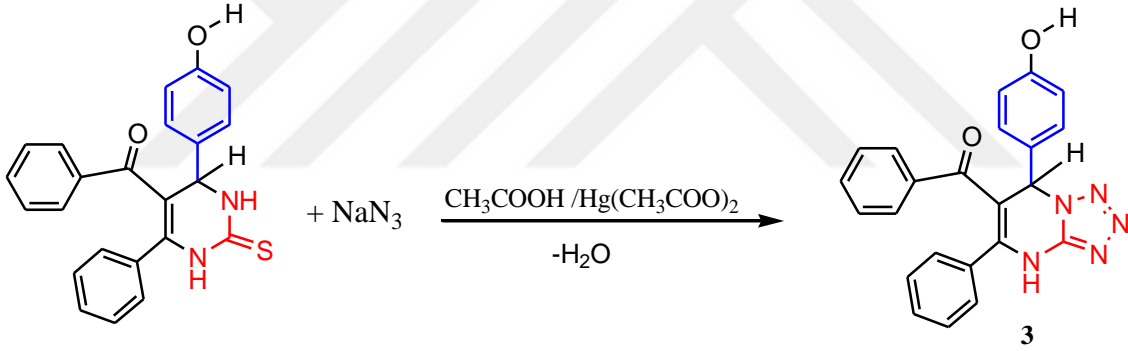
(7-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2) molekülü için DMSO- $d_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^1\text{H}$ -NMR

spektrumunda;  $\delta=11.94$  ppm'de gözlenen singlet pik NH grubuna,  $\delta=7.41-6.86$  ppm'de gözlenen multipllet pik grubu aromatik halka protonlarını ve pirimidin halkasında bulunan CH protonuna ve  $\delta=3.7$  ppm'de gözlenen singlet pik de  $\text{CH}_3$  grubunun protonlarına yorumlandı.

(7-(4-metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2) molekülü için  $\text{DMSO-d}_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda;  $\delta=194.41$  ppm (C=O),  $\delta=169.10$  (C=N),  $159.24(\text{C}=\text{C})$ ,  $149.66$ ,  $149.13$ ,  $144.40$ ,  $138.70$ ,  $133.34$ ,  $131.29$ ,  $131.27$ ,  $129.94$ ,  $128.89$ ,  $127.96$ ,  $114.00$ ,  $107.60$ ,  $60.00$ ,  $55.04$ ,  $28.69$  ( $\text{CH}_3$ ) karbonlarına ait pikler oldukları şeklinde yorumlandı.

### 5.3. (7-(4-Hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (3)

3 molekülünün sentez reaksiyonu Şekil 5.3.' de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.3. 3 Molekülünün sentez reaksiyonu.

(7-(4-Hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (3) molekülünün erime noktası:  $252-253^\circ\text{C}$ ; Reaksiyon verim (%): 59; Molekülün kapalı formülü:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ ; Molekül ağırlığı:  $395,14$  g/mol; Molekülün elementel analiz sonuçları; Teorik: %C; 69.86, %H; 4.33, %N;17.71. Sonuç: %C; 69.80, %H; 4.35, %N;17.72.

(7-(4-Hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (3) molekülü için KBr pellet kullanılarak alınan FT-IR sonuçlarına göre;  $3221$   $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik pirimidin halkasında bulunan NH grubuna,  $3082$ ,  $2962$   $\text{cm}^{-1}$  'de gözlenen pikler yapıdaki alifatik CH gruplarına,  $1690$   $\text{cm}^{-1}$  'de gözlenen pik benzoil

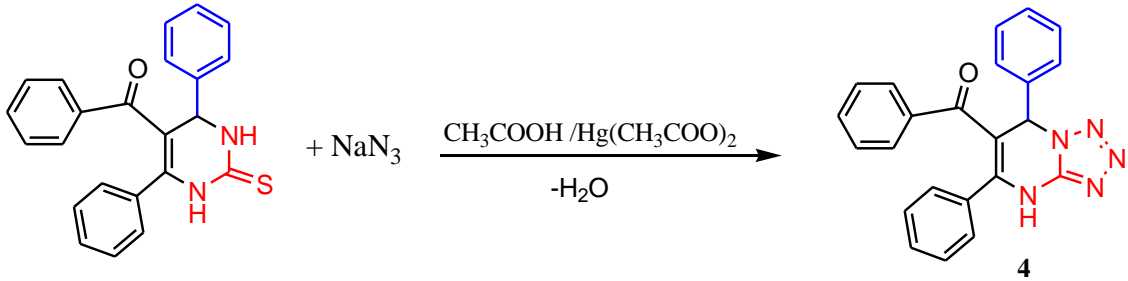
grubuna 1622, 1583 ve 1541  $\text{cm}^{-1}$  'de gözlenen pikler ise halkada bulunan C=C, C=N ve N=N gruplarına ait oldukları şeklinde yorumlandı.

(7-(4-Hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (3) molekülü için DMSO- $\text{d}_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda;  $\delta=11.34$  ppm'de gözlenen singlet pik OH grubuna,  $\delta=9.54$  ppm'de gözlenen singlet pik NH grubuna,  $\delta=7.38-6.91$  ppm'de gözlenen multipllet pik grubu aromatik halka protonlarına,  $\delta=6.86$  ppm'de gözlenen singlet pik pirimidin halkasında bulunan CH protonuna yorumlandı.

(7-(4-Hidroksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (3) molekülü için DMSO- $\text{d}_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda;  $\delta=194.41$  ppm (C=O),  $\delta=168.20$  (C=N), 158.28(C=C), 148.67, 149.13, 144.40, 138.70, 133.34, 131.29, 131.27, 129.94, 128.89, 127.96, 114.00, 106.62, 61.00, 56.49 karbonlarına ait pikler oldukları şeklinde yorumlandı.

#### 5.4. (5,7difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4)

4 molekülünün sentez reaksiyonu Şekil 5.4.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.4. 4 Molekülünün sentez reaksiyonu.

(5,7-difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4) molekülünün erime noktası: 275-276°C; Reaksiyon verim (%): 62; Molekülün kapalı formülü:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ ; Molekül ağırlığı: 379,14 g/mol; Molekülün elementel analiz sonuçları; Teorik: %C; 72.81, %H; 4.52, %N;18.46. Sonuç: %C; 72.50, %H; 4.65, %N;18.72.

(5,7-difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4) molekülü için KBr pellet kullanılarak alınan FT- IR sonuçlarına göre; 3217  $\text{cm}^{-1}$  'de

gözlenen pik pirimidin halkasında bulunan NH grubuna,  $2972\text{ cm}^{-1}$  'de gözlenen pikler yapıdaki alifatik CH grubuna,  $1695\text{ cm}^{-1}$  'de gözlenen pik benzoil grubuna  $1629$ ,  $1587$  ve  $1548\text{ cm}^{-1}$  'de gözlenen pikler ise halkada bulunan C=C, C=N ve N=N gruplarına ait oldukları şeklinde yorumlandı.

(5,7-difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4) molekülü için DMSO- $d_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda;  $\delta=11.33$  ppm'de gözlenen singlet pik NH grubuna,  $\delta=7.47-6.98$  ppm'de gözlenen multipllet pik grubu aromatik halka protonlarına,  $\delta=6.91$  ppm'de gözlenen singlet pik pirimidin halkasında bulunan CH protonuna yorumlandı.

(5,7-difenil)-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil)metanon (4) molekülü için DMSO- $d_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda;  $\delta=194.77$  ppm (C=O),  $\delta=172.58$  (C=N),  $149.72$  (C=C),  $145.24$ ,  $140.37$ ,  $139.25$ ,  $133.83$ ,  $131.68$ ,  $130.46$ ,  $130.16$ ,  $129.19$ ,  $129.03$ ,  $128.42$ ,  $128.03$ ,  $127.92$ ,  $107.83$ ,  $60.96$  C<sub>4</sub> ve aromatik bölge karbonlarına ait pikler oldukları şeklinde yorumlandı.





## **6. TARTIŞMA VE SONUÇ**

## 6.1. Hesaplamalı Kimya

Pirimidin bileşiklerinin sodyum azit ile reaksiyonu sonucu elde edilen moleküllerin elektronik yapıları Gaussian programı kullanılarak hesaplandı. Hesaplamalar gerçekleştirilirken DFT yöntemi ve B3LYP/6-31G (d, p) seviyesinde optimizasyon ve enerji hesaplamaları yapıldı. Teorik olarak yapılan bu hesaplamalar sonucunda moleküller hakkında yapısal ve fizikokimyasal veriler elde edildi. Moleküller için HOMO, LUMO  $\Delta E_{\text{gap}}$ , Toplam enerji ve Dipol moment değerleri hesaplanarak Çizelge 6.1.'de verildi.

Çizelge 6.1. HOMO, LUMO ve  $\Delta E_{\text{gap}}$  değerleri

Molekül	Toplam Enerji (eV)	Dipol moment (debye)	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)
1	-45512.63	5.0377	-4.9564	-3.4349	1.5214
2	-36729.45	5.1767	-5.5164	-3.4445	2.0719
3	-35659.97	5.1460	-5.5183	-3.4450	2.0733
4	-33624.07	5.2688	-6.1793	-1.9146	4.2646

Sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmış olan moleküllerin korozyon inhibitörü olarak potansiyellerini araştırmak için çeşitli kuantum kimyasal değerleri hesaplandı. İlgili değerler Çizelge 6.2.'de verildiği gibidir.

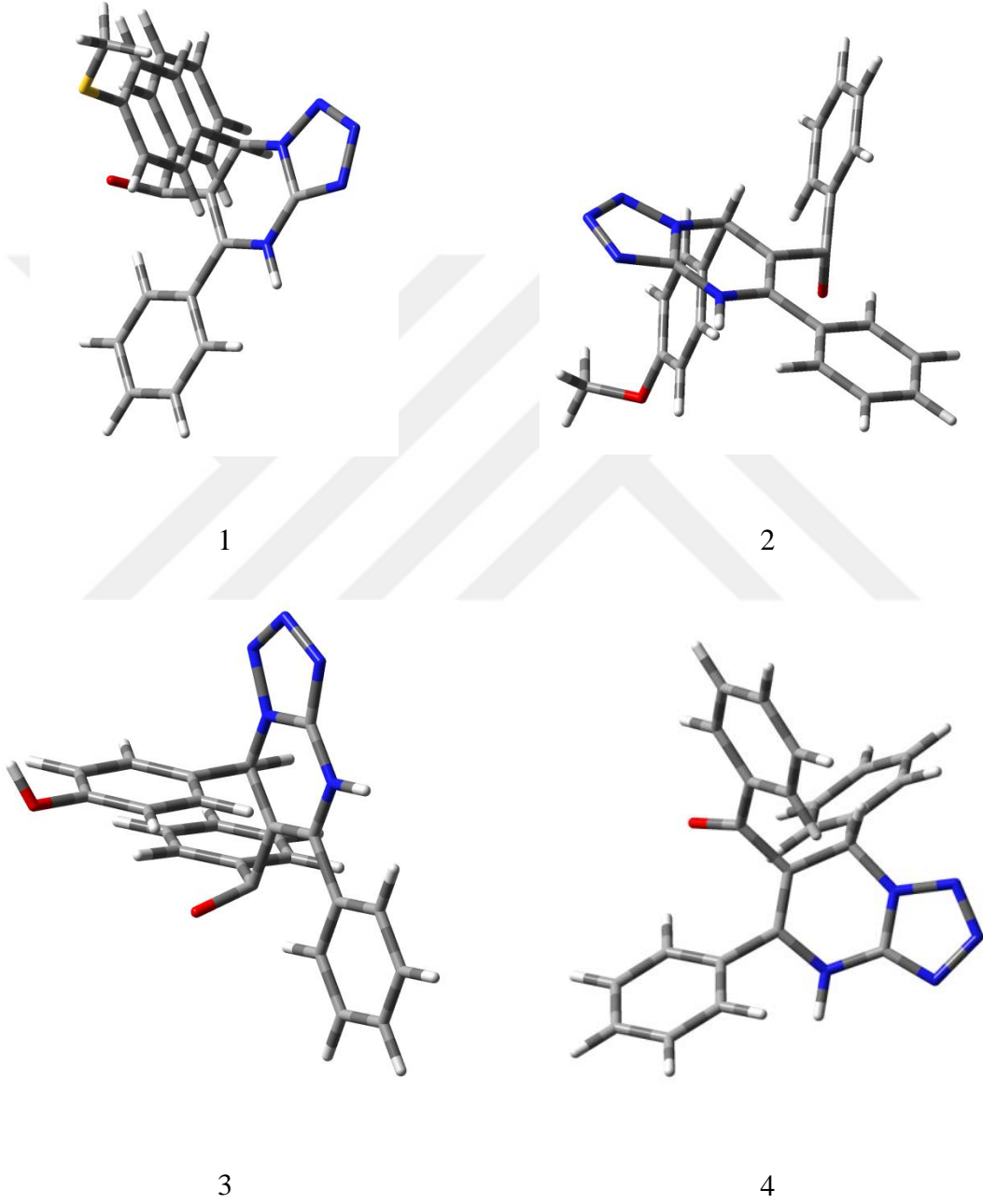
Çizelge 6.2. Kuantum kimyasal hesaplamalar

Molekül	1	2	3	4
Kimyasal sertlik " $\eta$ (eV)"	0.7607	1.0359	1.0366	4.2647
Kimyasal yumuşaklık "S"	1.3146	0.9653	0.9646	0.2345
Elektronegativite " $\chi$ (eV)"	4.1956	4.4805	4.4815	4.0469
$\Delta E_{\text{geri kazanım}}$	-0.1902	-0.2589	-0.2591	-1.0662
İyonizasyon potansiyeli "I(eV)"	4.9564	5.5164	5.5183	6.1793
Elektron afinitesi "A(eV)"	3.4349	3.4445	3.4450	1.9146

Kimyasal sertliği düşük kimyasal yumuşaklığı yüksek olan moleküllerin metal yüzeyi ile elektron aktarımı ve elektron kabulü daha kolay olacaktır. Moleküllerin kimyasal sertliği  $4 > 3 > 2 > 1$  ve kimyasal yumuşaklığı ise  $1 > 2 > 3 > 4$  şeklinde olduğu

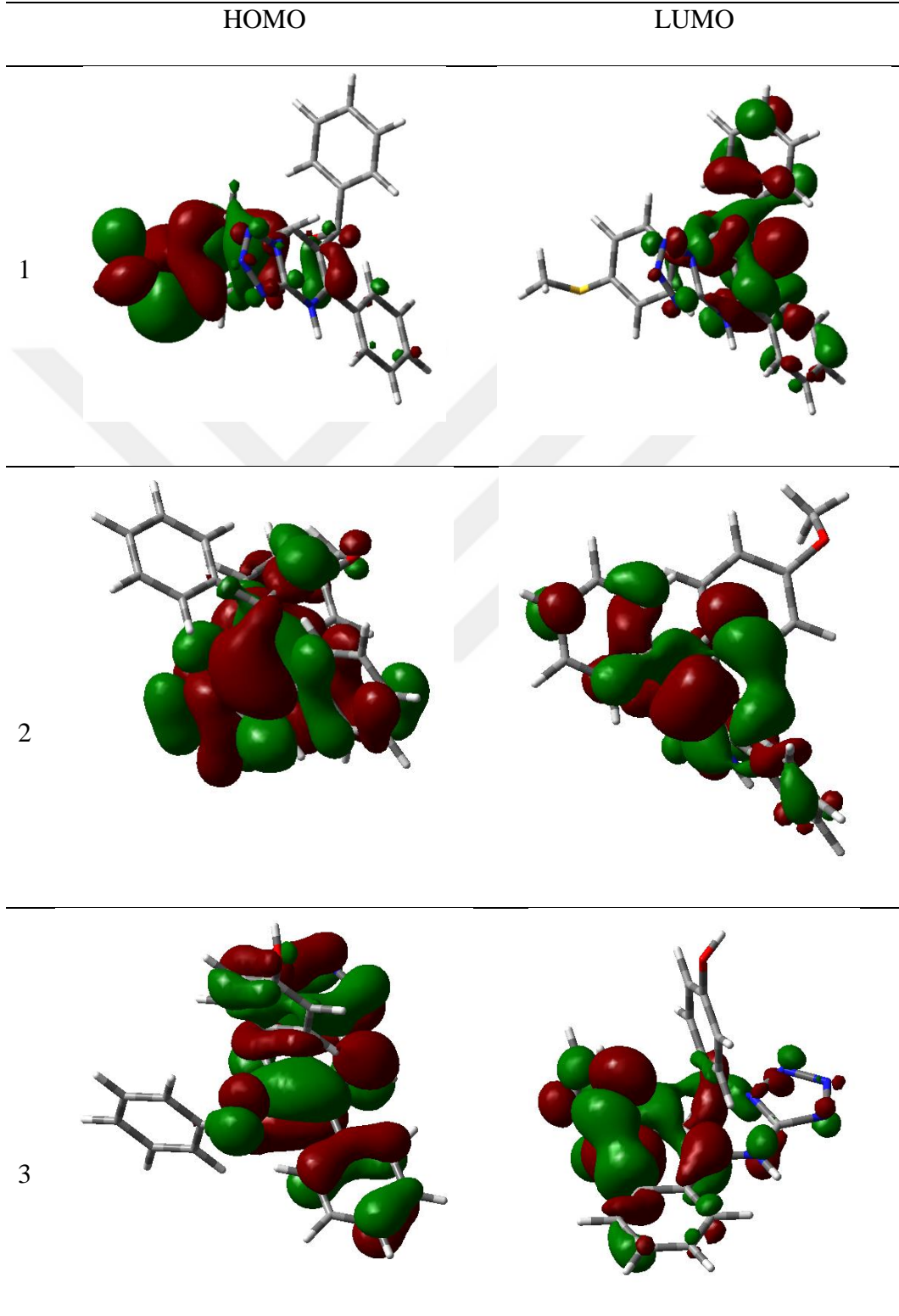
görülmektedir. Bu durumda 1 bileşiğinin korozyon inhibisyonunun diğer bileşiklere oranla daha yüksek olabileceği söylenebilir.

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



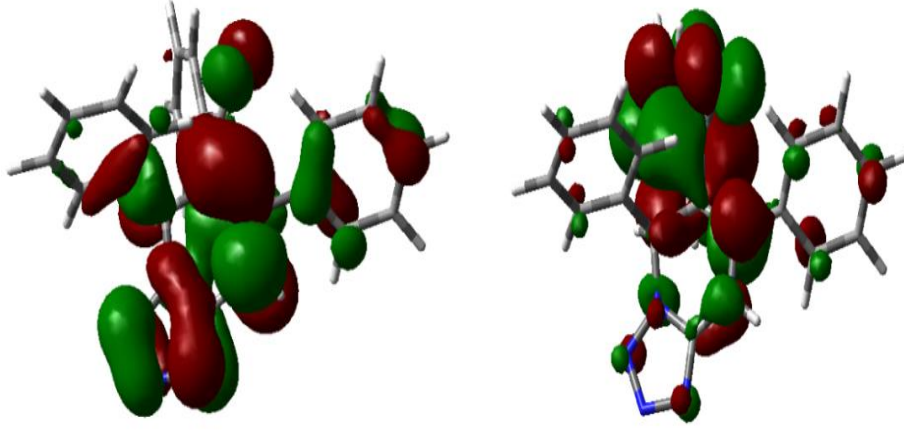
Şekil 6.1. Moleküllerin optimize edilen konfigürasyonları.

Kuantum kimyasal hesaplama yöntemiyle bileşiklerin HOMO/LUMO diyagramları elde edildi ve Şekil 6.2.'de şematik gösterimleri verildi.



Şekil 6.2. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri.

4

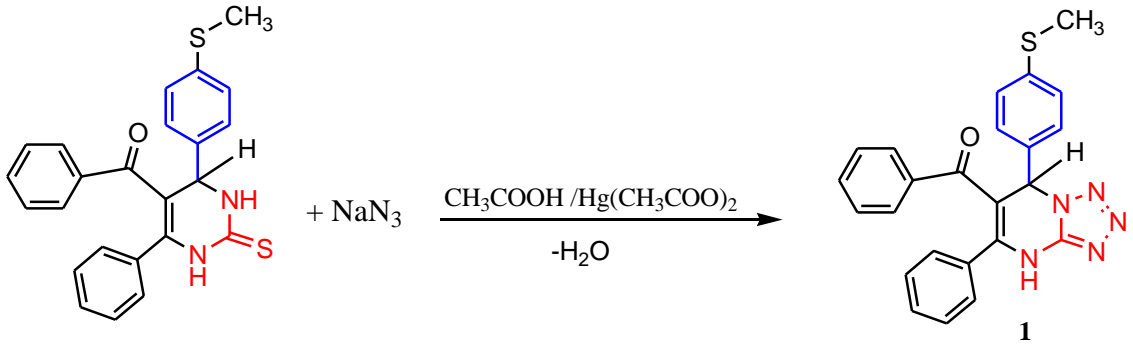


Şekil 6.2. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri, (devam ediyor).

## 6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri

### 6.2.1. (7-(4-(Metiltiy)fenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (1)

1 Molekülünün sentez tepkimesi Şekil 6.3.'te gösterildiği gibidir.



Şekil 6.3. 1 Molekülünün sentez tepkimesi.

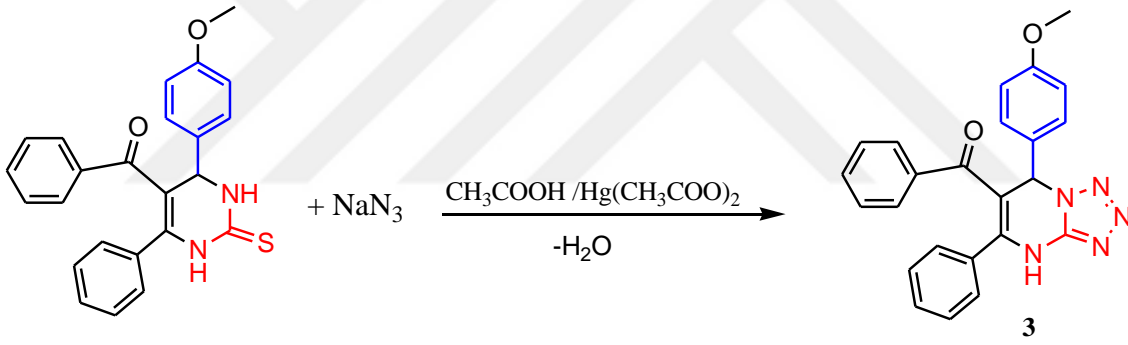
1 Bileşiği için KBr pellet kullanılarak alınan FT- IR sonuçlarına göre; 3218  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik pirimidin halkasında bulunan NH grubuna, 3084, 2960  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler yapıdaki alifatik CH gruplarına, 1692  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik benzoil grubuna 1623, 1582 ve 1549  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise halkada bulunan C=C, C=N ve N=N gruplarına ait oldukları şeklinde yorumlandı (Şekil 6.4.).

DMSO-d<sub>6</sub> çözücüsü kullanılarak alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda; δ=11.95 ppm'de gözlenen singlet pik NH grubuna, δ=7.42-7.00 ppm'de gözlenen multipllet pik grubu aromatik halka protonlarına, δ=6.94 ppm'de gözlenen singlet pik pirimidin halkasında bulunan CH protonuna ve δ=2.62 ppm'de gözlenen singlet pik de CH<sub>3</sub> grubunun protonlarına yorumlandı (Şekil 6.5.).

DMSO-d<sub>6</sub> çözücüsü kullanılarak alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; δ=196.40 ppm (C=O), δ=170.10 (C=N), 160.24 (C=C), 149.65, 149.16, 144.46, 138.75, 133.35, 131.24, 131.23, 129.92, 128.81, 127.93, 114.04, 107.65, 60.06, 55.08, 28.70 (CH<sub>3</sub>) karbonlarına ait pikler oldukları şeklinde yorumlandı (Şekil 6.6.).

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

2 Molekülünün sentez tepkimesi Şekil 6.7.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 6.7. 2 Molekülünün sentez tepkimesi.

(7-(4-Metoksifenil)-5-fenil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)(fenil) metanon (2) molekülü sentezlenip saflaştırıldıktan sonra alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.8.), 3217, 3086 ve 2966 cm<sup>-1</sup> de gözlenen sinyallerin molekülde bulunan NH ve CH gruplarına ait oldukları düşünülmektedir. Molekülün yapısında bulunan C=O, C=C, C=N ve N=N grupları için beklenen 1700-1500 aralığındaki pikler; 1695, 1627, 1587 ve 1546 cm<sup>-1</sup> de gözlenmektedir.

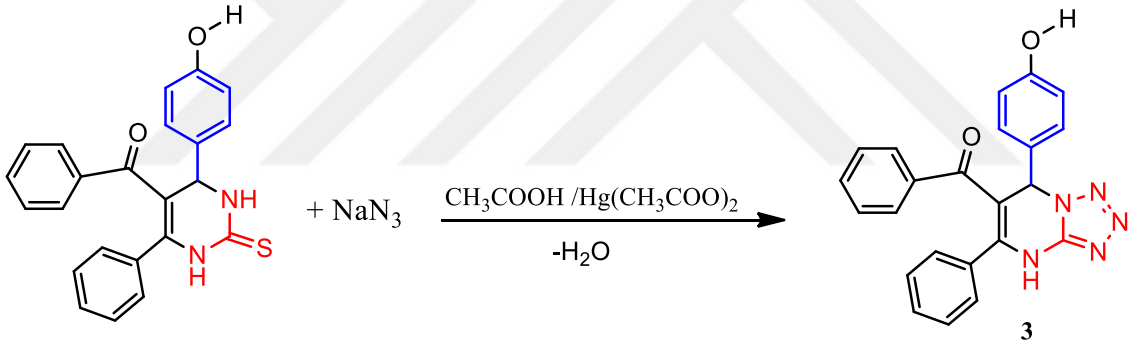
Molekülün yapısını aydınlatmada FT-IR dışında <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR yöntemlerine de başvuruldu. <sup>1</sup>H-NMR spektrumuda (Şekil 6.9.) yapı için beklenen pikler beklendiğine yakın bölgelerde elde edildi. Buna göre; δ=11.94 ppm'de NH da

bulunan protondan kaynaklı singlet bir pik gözlemlendi. Molekülün yapısında bulunan aromatik gruplar ve pirimidin halkasında bulunan CH protonuna ait olan pik 7.41-6.86 ppm aralığında multipler pik grubu verdi. Fenil grubuna bağlı sübstitüent olan OCH<sub>3</sub>'e ait olan singlet pik beklendiği gibi  $\delta=3.7$  ppm'de gözlemlendi.

Molekülün yapısında bulunan karbonları tespit edebilmek için aldığımız <sup>13</sup>C-NMR spektrumu beklentilerimizle uyum içinde görünmektedir (Şekil 6.10.). Buna göre spektrum  $\delta=196.38$  (C=O), 168.22 (C=N), 158.35(C=C), 150.53, 148.14, 145.42, 139.72, 134.36, 131.29, 131.27, 129.94, 128.89, 127.96, 114.00, 107.60, 60.00, 55.04, 29.78 (CH<sub>3</sub>) şeklinde yorumlandı.

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

3 Molekülünün sentez tepkimesi Şekil 6.11.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 6.11. 3 Molekülünün sentez tepkimesi.

3 Molekülü için KBr pellet kullanılarak alınan FT- IR sonuçlarına göre; 3221 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pik pirimidin halkasında bulunan NH grubuna, 3082, 2962 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pikler yapıdaki alifatik CH gruplarına, 1690 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pik benzoil grubuna 1622, 1583 ve 1541 cm<sup>-1</sup> 'de gözlenen pikler ise halkada bulunan C=C, C=N ve N=N gruplarına ait oldukları şeklinde yorumlandı (Şekil 6.12.).

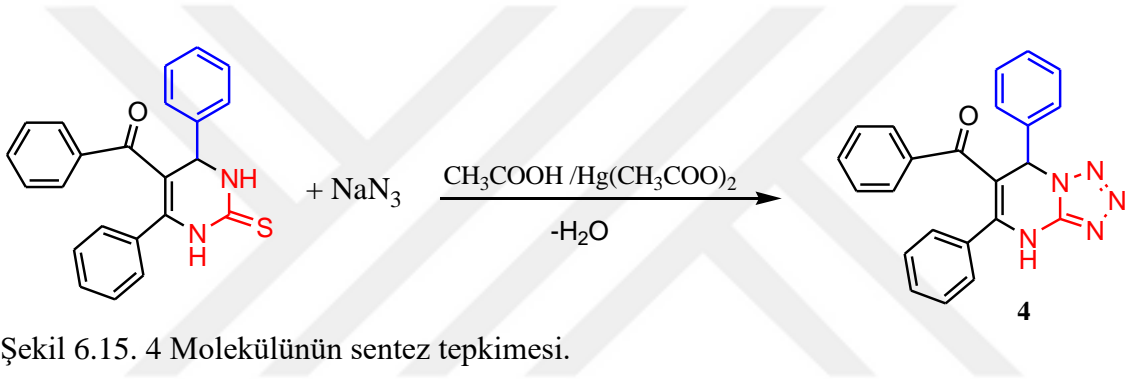
DMSO-d<sub>6</sub> çözücüsü kullanılarak alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda;  $\delta=11.34$  ppm'de gözlenen singlet pik OH grubuna,  $\delta=9.54$  ppm'de gözlenen singlet pik NH grubuna,  $\delta=7.38-6.91$  ppm'de gözlenen multipler pik grubu aromatik halka protonlarına,

$\delta=6.86$  ppm'de gözlenen singlet pik pirimidin halkasında bulunan CH protonuna yorumlandı (Şekil 6.13.).

DMSO- $d_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda;  $\delta=194.41$  ppm (C=O),  $\delta=168.20$  (C=N), 158.28 (C=C), 148.67, 149.13, 144.40, 138.70, 133.34, 131.29, 131.27, 129.94, 128.89, 127.96, 114.00, 106.62, 61.00, 56.49 karbonlarına ait pikler oldukları şeklinde yorumlandı (Şekil 6.14.).

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

4 Molekülünün sentez tepkimesi Şekil 6.15.'te gösterildiği gibidir.



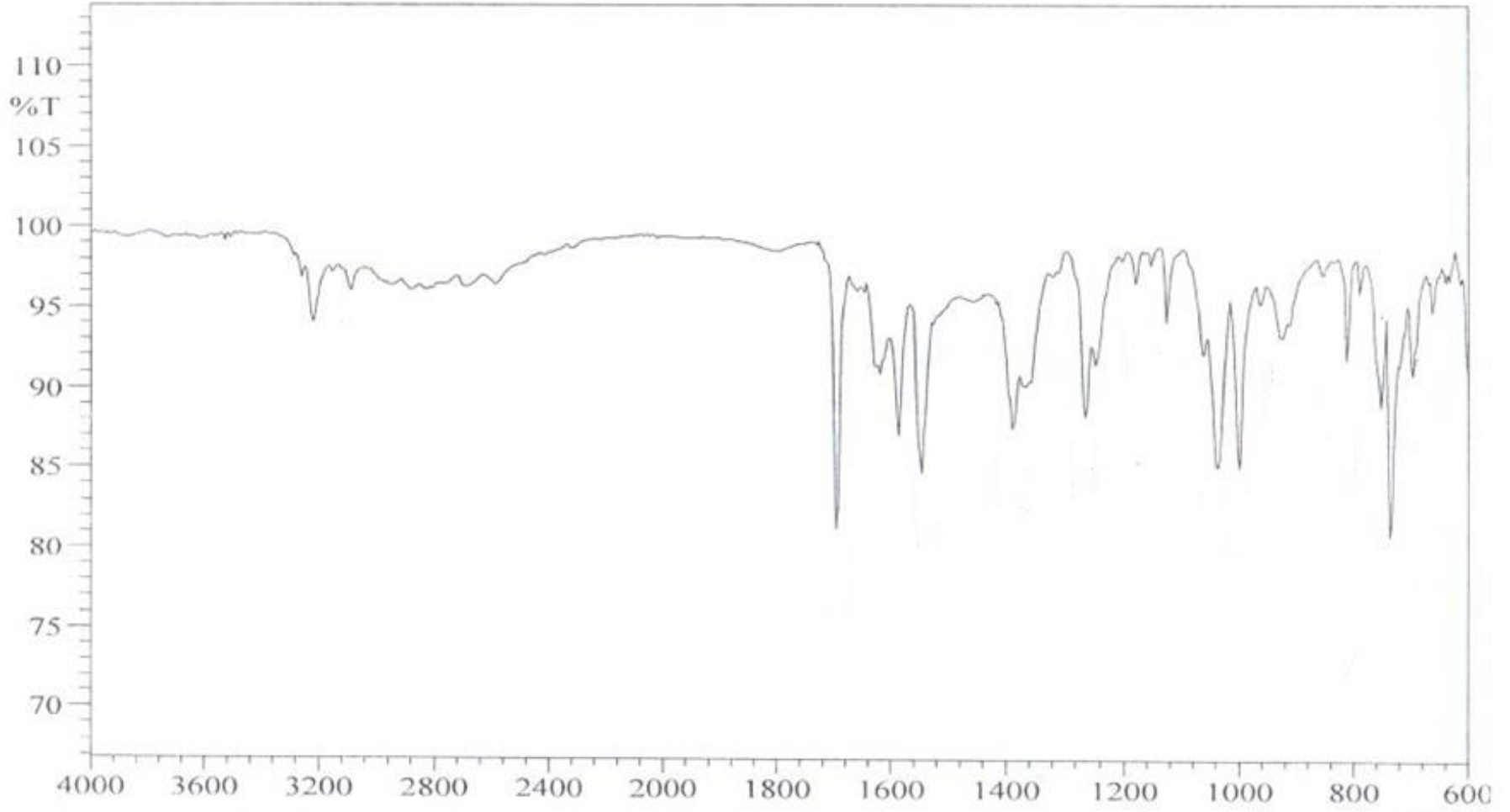
Şekil 6.15. 4 Molekülünün sentez tepkimesi.

4 Molekülü için KBr pellet kullanılarak alınan FT- IR sonuçlarına göre;  $3217\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik pirimidin halkasında bulunan NH grubuna,  $2972\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler yapıdaki alifatik CH grubuna,  $1695\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik benzoil grubuna 1629, 1587 ve  $1548\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise halkada bulunan C=C, C=N ve N=N gruplarına ait oldukları şeklinde yorumlandı (Şekil 6.16.).

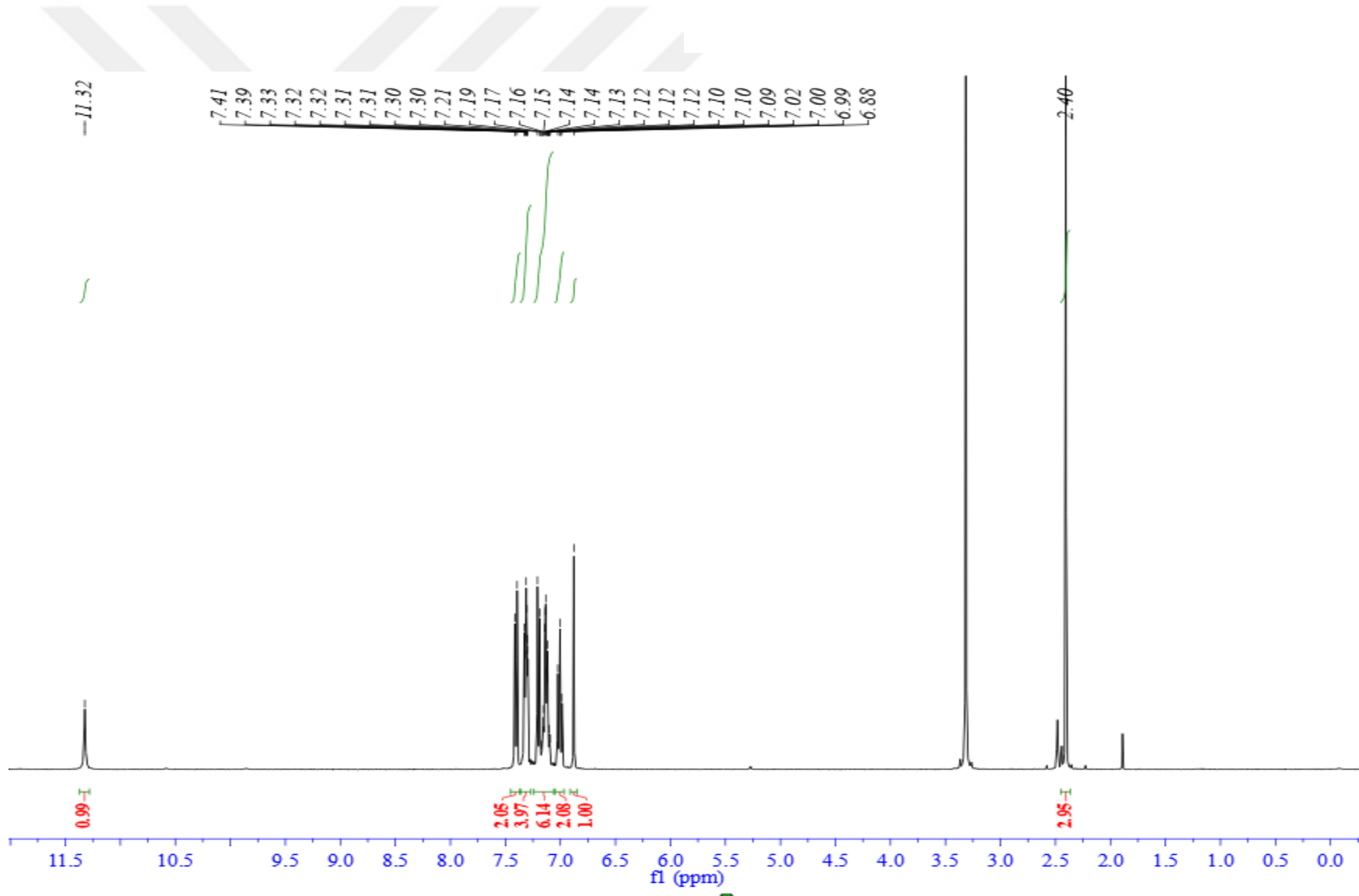
DMSO- $d_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda;  $\delta=11.33$  ppm'de gözlenen singlet pik NH grubuna,  $\delta=7.47-6.98$  ppm'de gözlenen multipler pik grubu aromatik halka protonlarına,  $\delta=6.91$  ppm'de gözlenen singlet pik pirimidin halkasında bulunan CH protonuna yorumlandı (Şekil 6.17.).

DMSO- $d_6$  çözücüsü kullanılarak alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda;  $\delta=194.77$  ppm (C=O),  $\delta=172.58$  (C=N), 149.72 (C=C), 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 C<sub>4</sub> ve aromatik bölge karbonlarına ait pikler oldukları şeklinde yorumlandı (Şekil 6.18.).

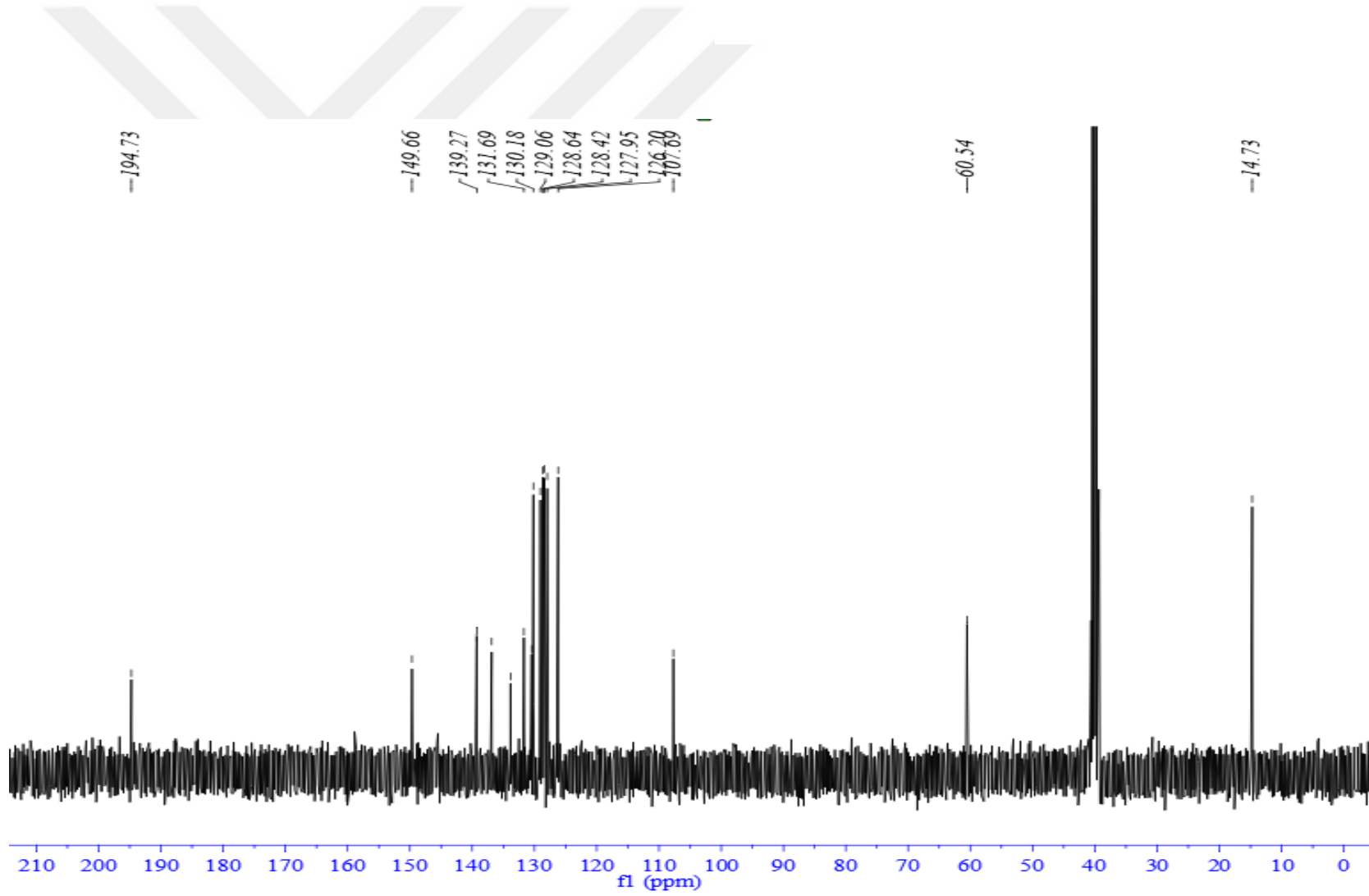




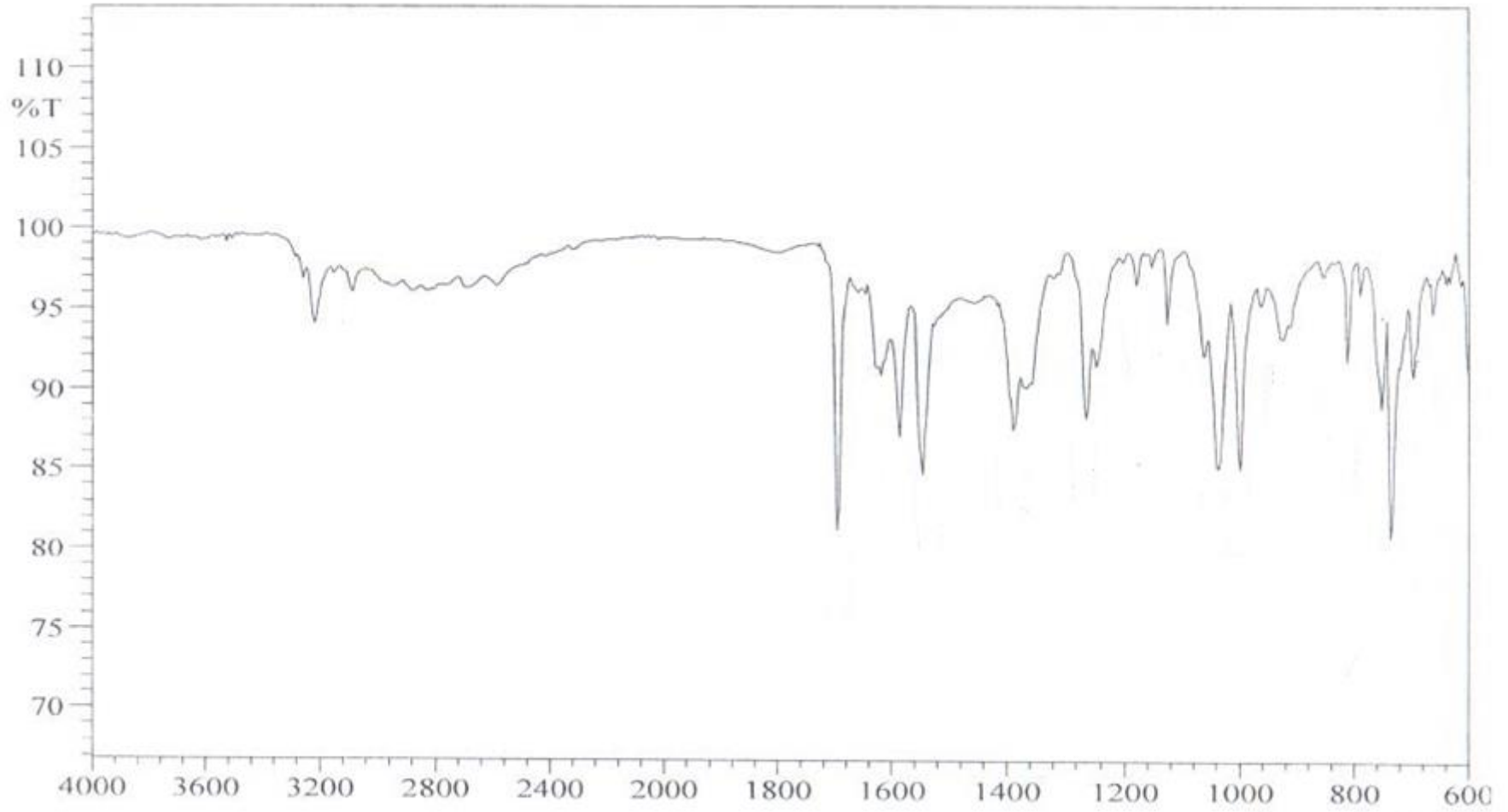
Şekil 6.4. 1 Bileşiminin IR spektrumu (KBr, cm<sup>-1</sup>).



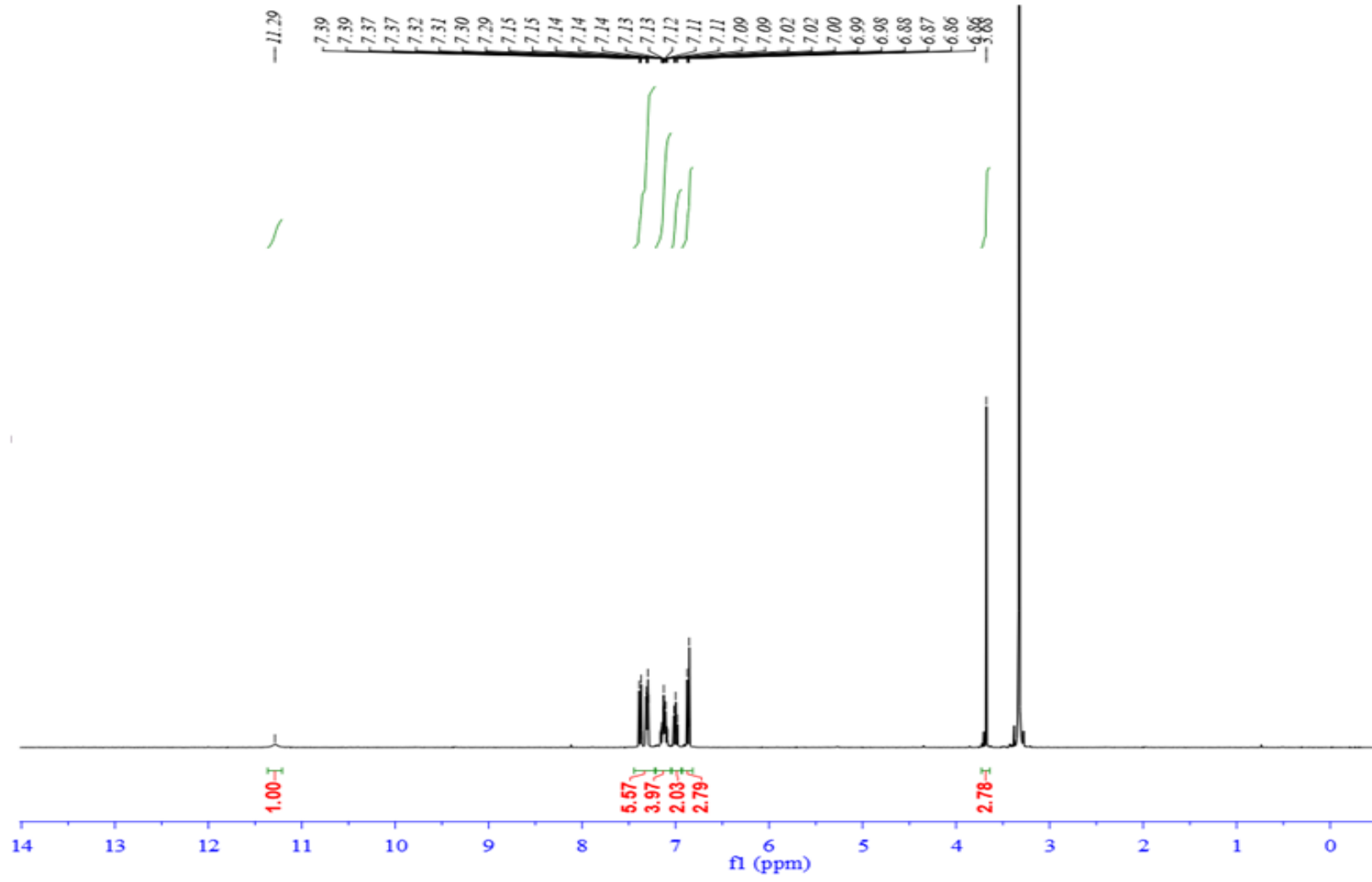
Şekil 6.5. 1 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (300 MHz/DMSO $_d6$ ).



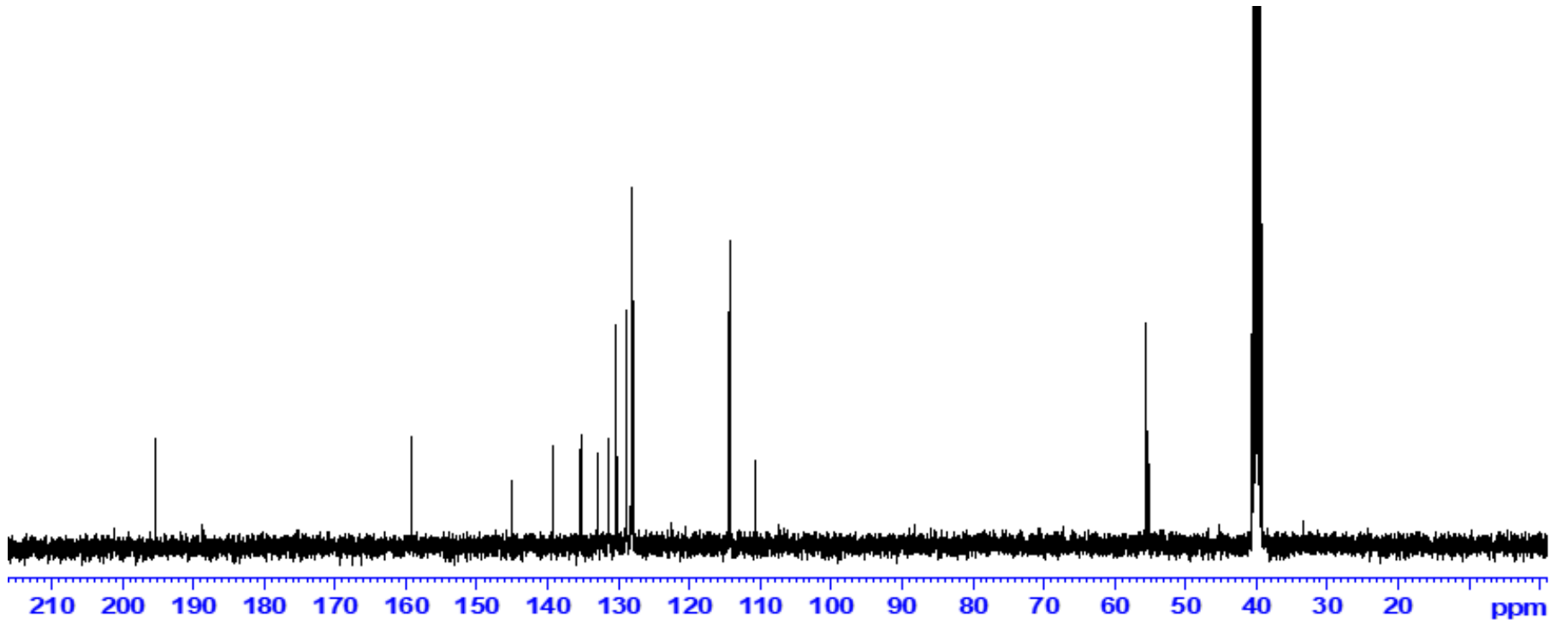
Şekil 6.6. 1 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$ ).



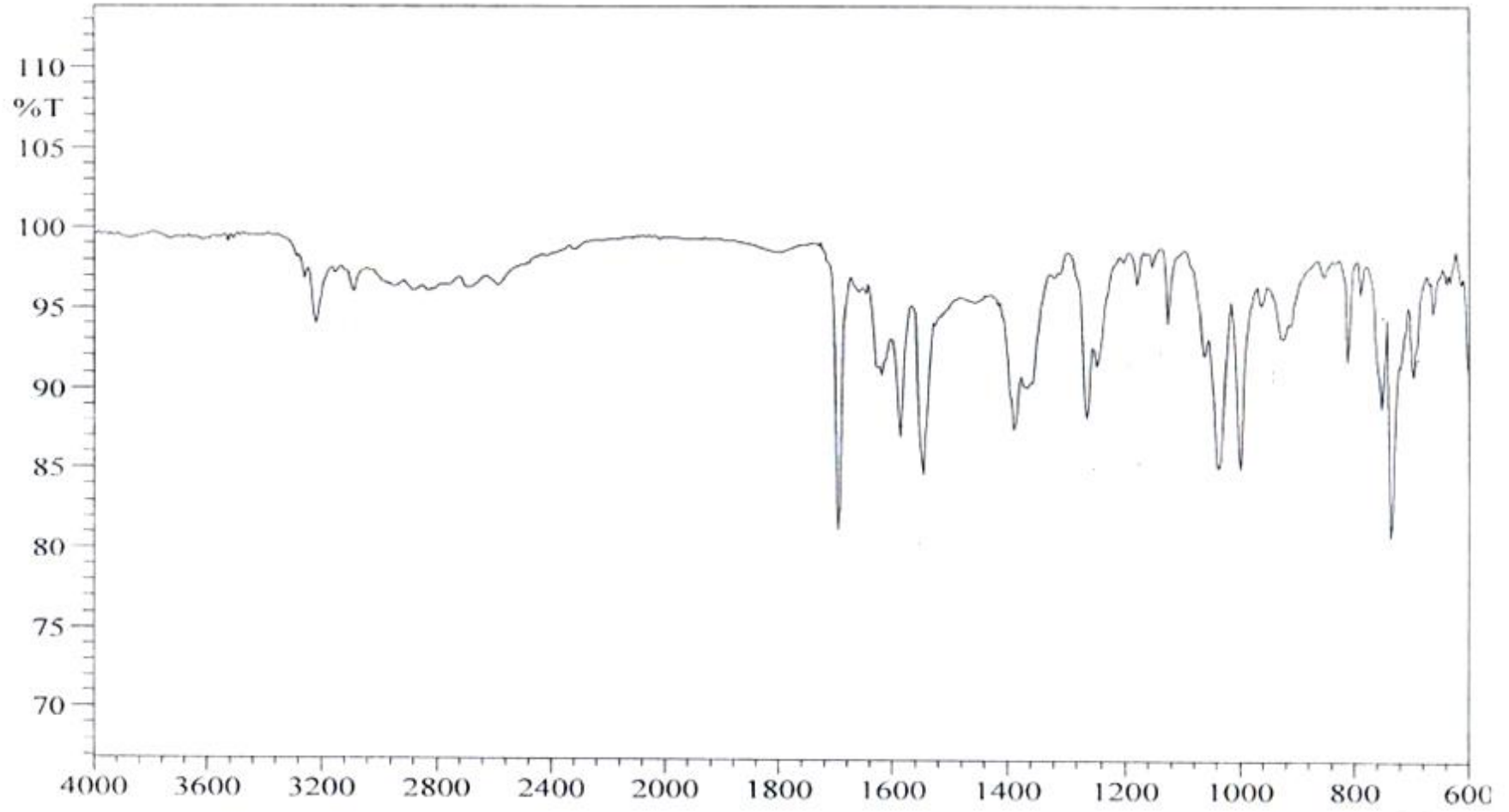
Şekil 6.8. 2 Molekülünün FT-IR spektrumu (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ).



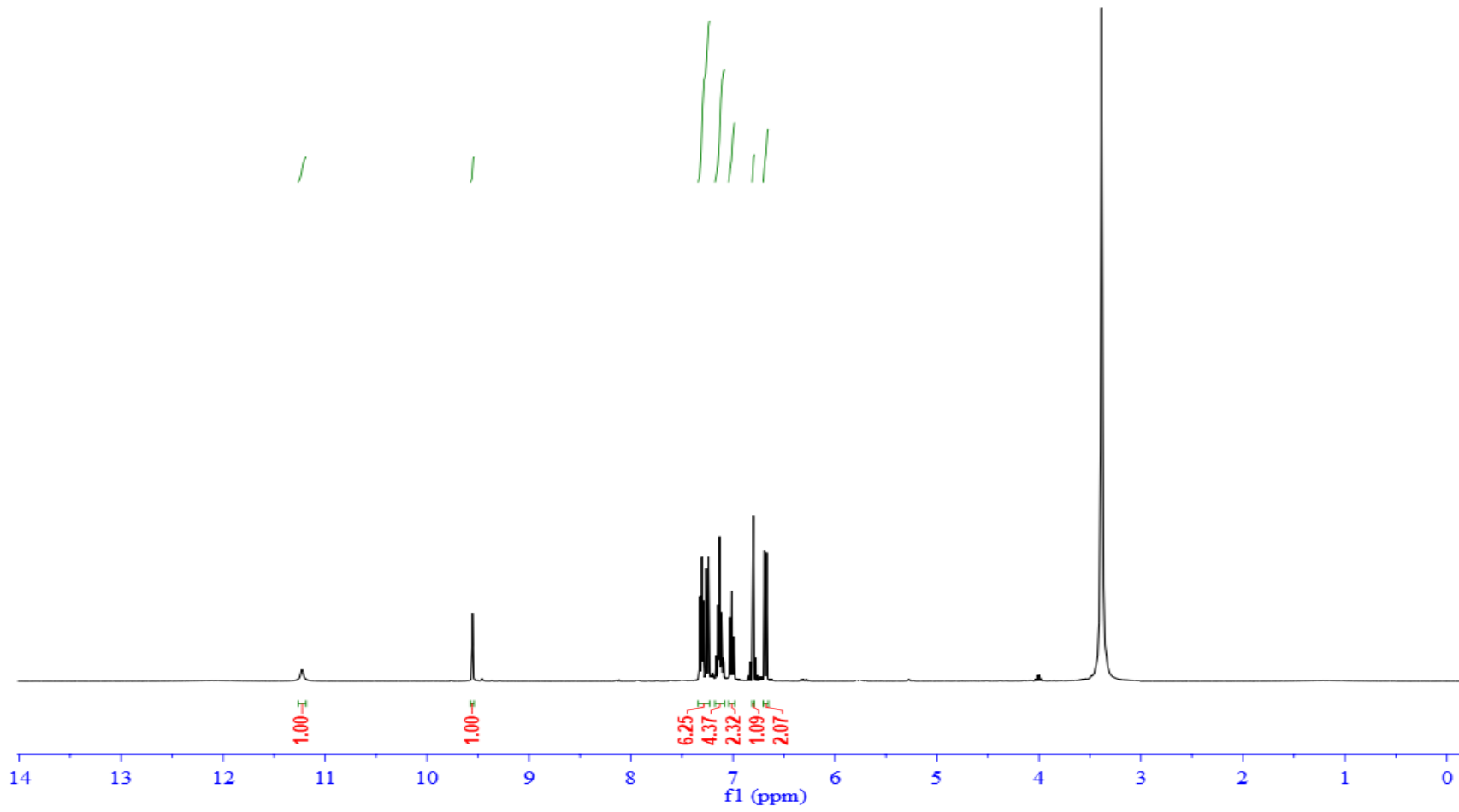
Şekil 6.9. 2 Molekülünün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (300 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).



Şekil 6.10. 2 Molekülünün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).

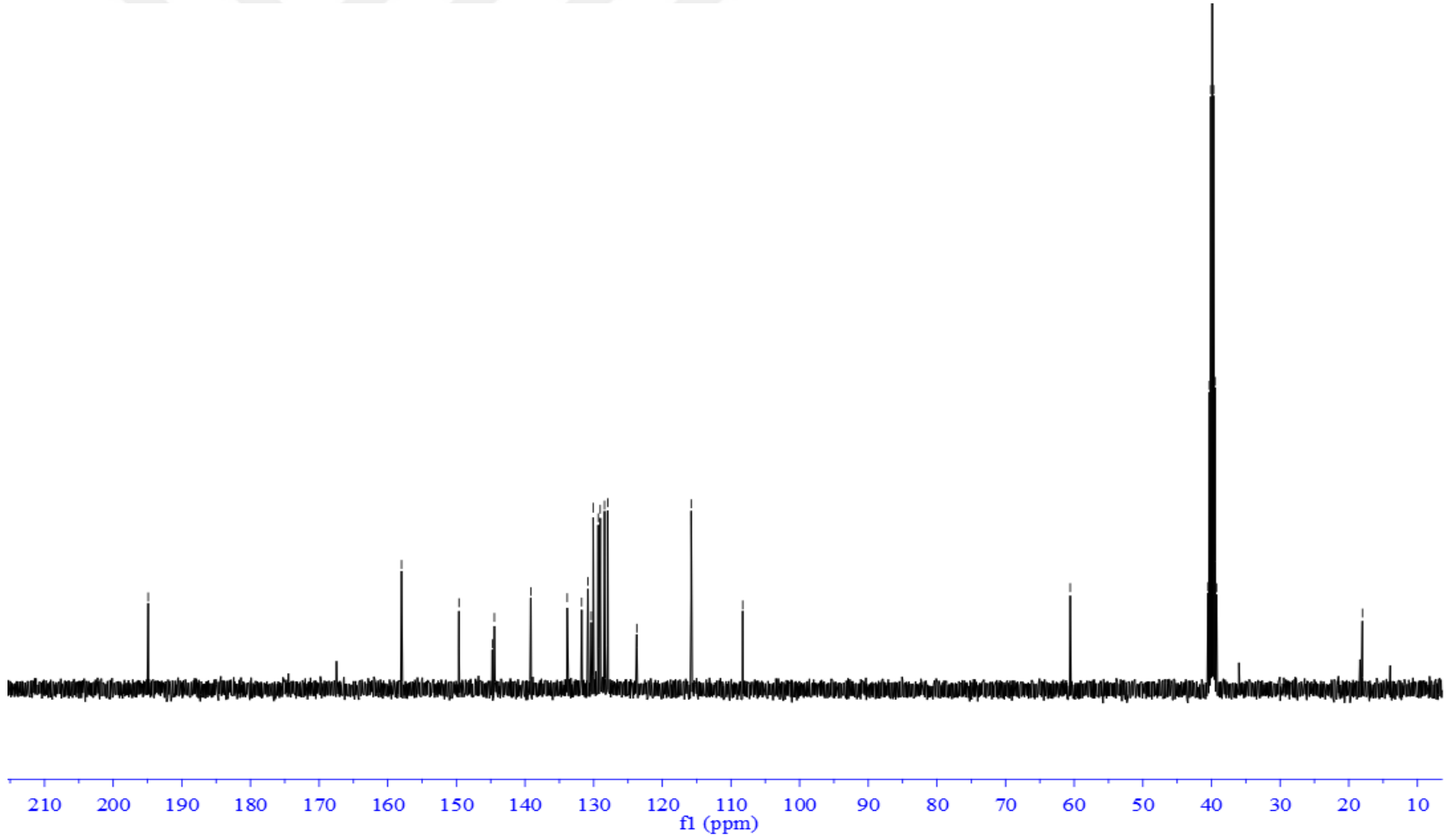


Şekil 6.12. 3 Molekülünün FT-IR spektrumu (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ).

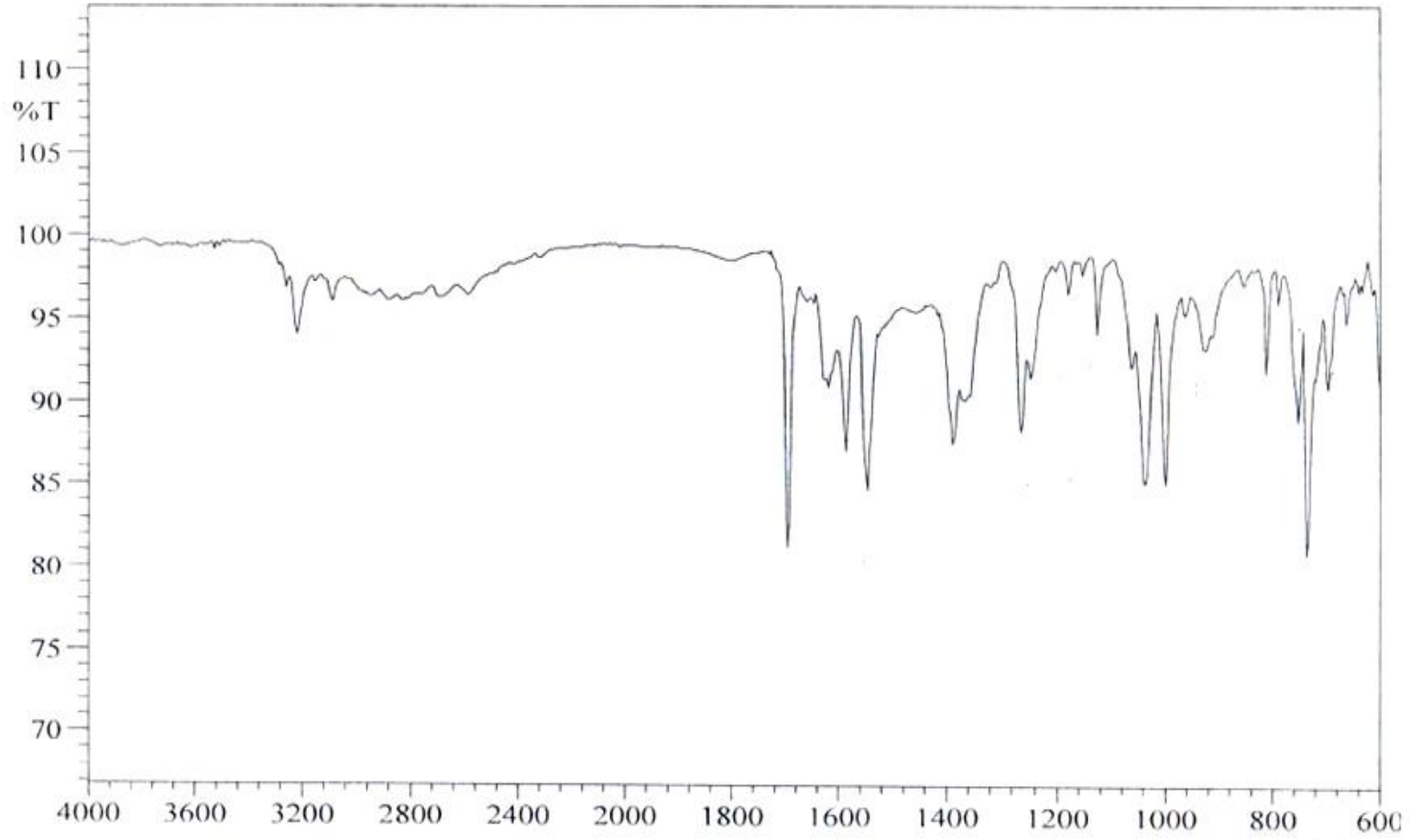


Şekil 6.13. 3 Molekülünün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (300 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).

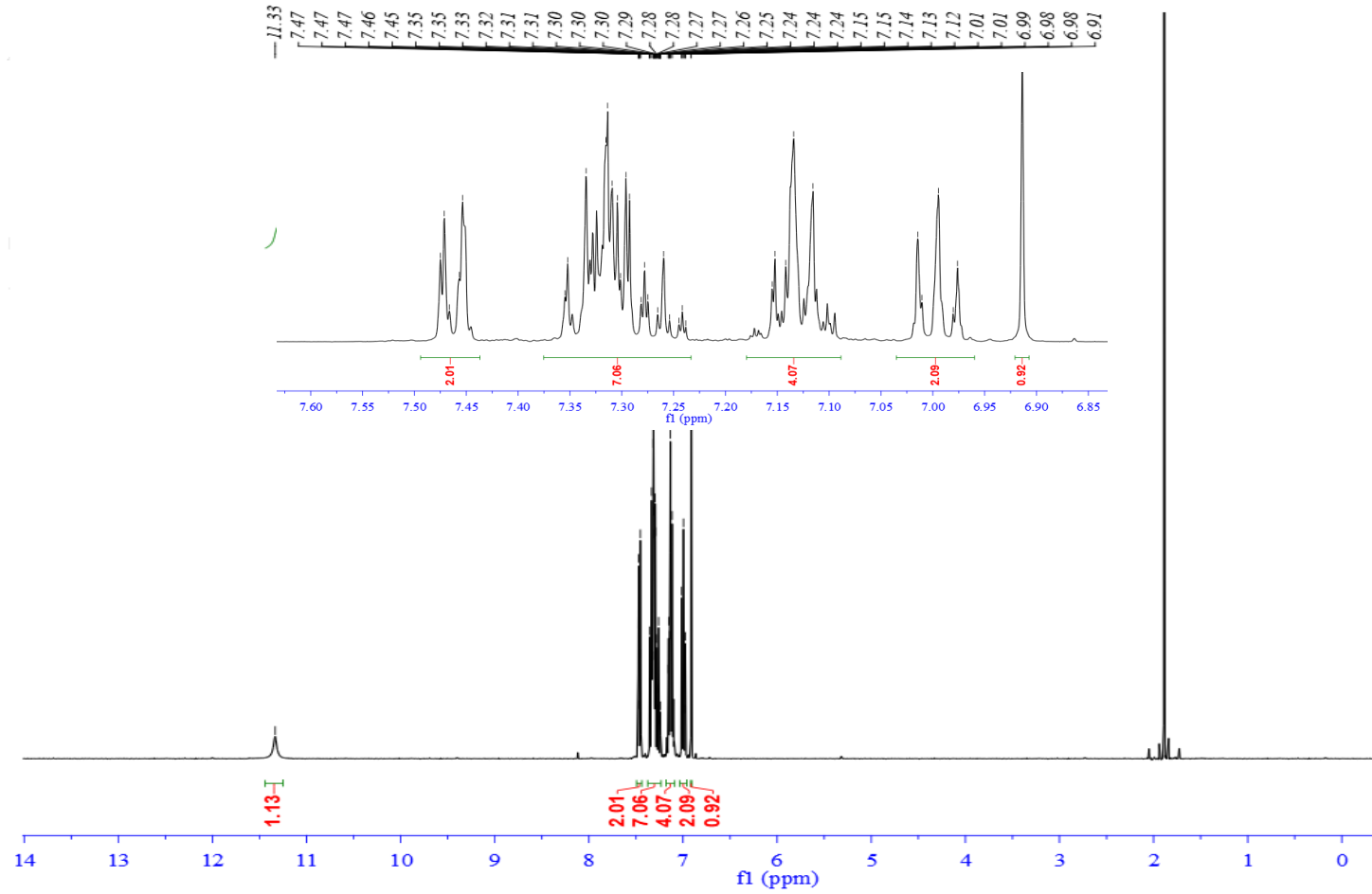




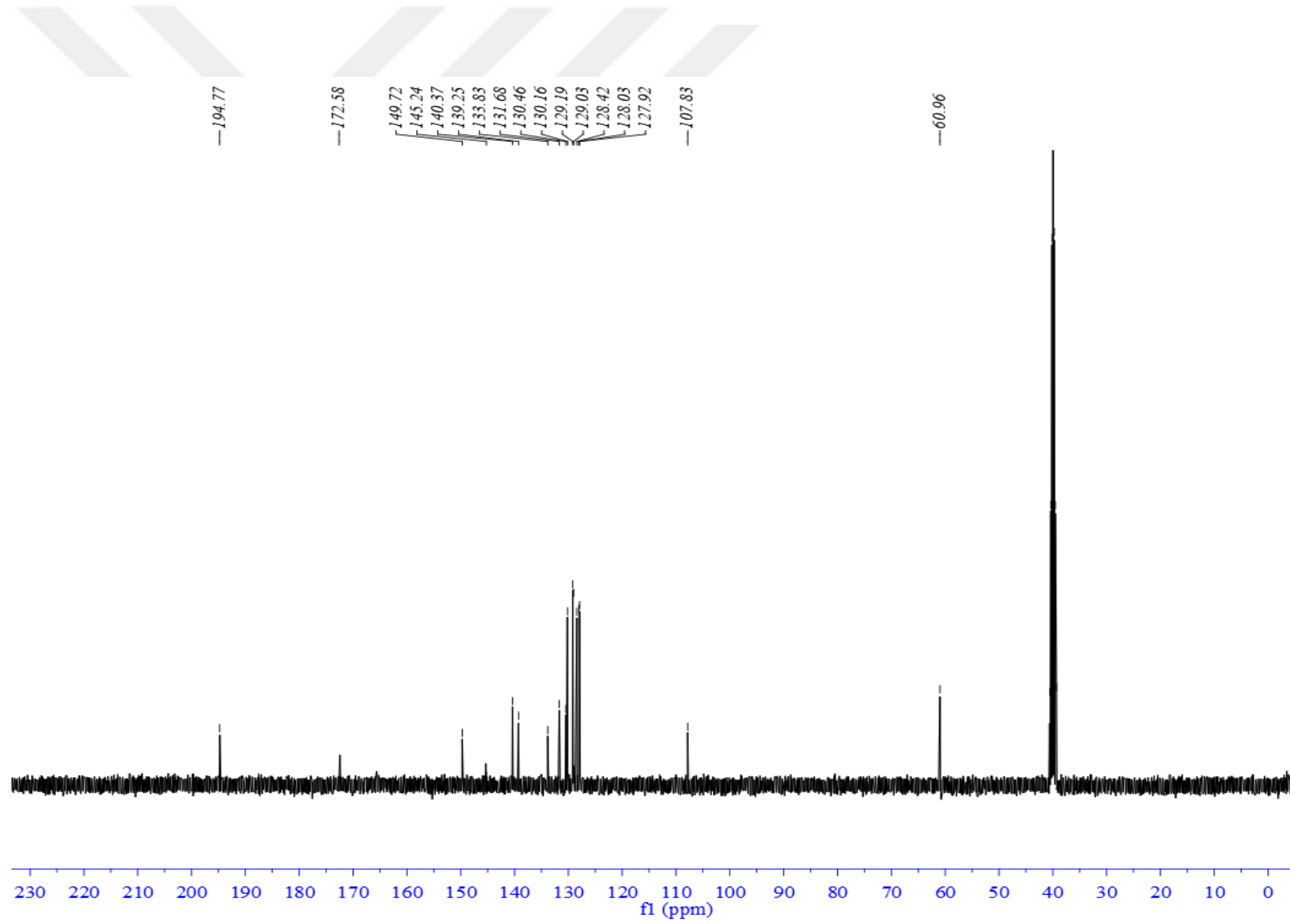
Şekil 6.14. 3 Molekülünün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO}-d_6$ ).



Şekil 6.16. 4 Molekülünün FT-IR spektrumu (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ).



Şekil 6.17. 4 Molekülünün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (300 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$ ).



Şekil 6.18. 4 Molekülünün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz/ $\text{DMSO}_{d6}$ ).



## 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.
- Akbaş, E., Aslanoğlu, F., Anıl, B., Şener, A., 2008. A Simple one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxopyrimidine derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **45**: 1457-1460
- Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., 1999. Bronsted acid-catalyzed aza Diels-Alder reactions of Daniishefsky'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.
- Aslanoğlu, F., 2007. *Kondenzasyon Reaksiyonları ile 4-Arildihidropirimidin Türevinin Sentezi ve İleri Kademe Reaksiyonlarının Araştırılması* (Yüksek Lisans tezi, basılmış). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van
- Aswin, K., Sheik Mansoor, S., Logaiya, K., Sudhan, P.N., Ahmed, R.N., 2014a. Facile synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-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(1*H*)-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 aceto and 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.
- Çakır, M., 2017. *Multikomponent Halkalanma Reaksiyonu Yöntemi İle Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi* (Yüksek Lisans tezi, basılmış). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van
- Ergan, E., 2016. *Stereomerkeze Sahip Çeşitli Pirimidin Bileşiklerinin Multikomponent Reaksiyon Yöntemi İle Sentezi ve İleri Kademe Reaksiyonlarının Araştırılması* (Doktora tezi, basılmış). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van
- 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(1*H*)-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(1*H*)-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(1*H*)-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**: S461–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 anti-mycobacterial 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.
- Sümer, M. R., 2010. *Üç Komponentli Siklokondenzasyon Reaksiyonu İle Aminopirimidin Bileşiklerinin Sentezi* (Yüksek Lisans tezi, basılmış). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van
- 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(1H)-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

1992 yılında Van'ın Erciş ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erciş'te tamamlayarak, 2009 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Çayeli Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümü'nü kazandı. 2013 yılında adı geçen bölümden mezun oldu. 2016 yılında MEB'e bağlı Kerim Tuncer Ortaokulu'na Fen Bilgisi Öğretmeni olarak ataması yapıldı. 2016 yılında YYÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya ABD, Organik Kimya Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

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

Tarih: 27/12/2018

Tez Başlığı / Konusu: PİRİMİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SODYUM AZİT İLE REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE TEORİK HESAPLAMALARININ İNCELENMESİ

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Bulgular ve Tartışma-Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 24 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 % 12 (on iki) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

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

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

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

27.12.2018

  
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Nurullah ŞEKER

Öğrenci No:159102122


Anabilim Dalı: Kimya

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

**DANIŞMAN ONAYI**  
**UYGUNDUR**

Prof. Dr. Esvet AKBAS

  
(Unvan, Ad Soyad, İmza)

**ENSTİTÜ ONAYI**  
**UYGUNDUR**

  
(Unvan, Ad Soyad, İmza)