

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**KARBONİL BİLEŞİKLERİ VE ÇEŞİTLİ İNDOL BENZERİ
BİLEŞİKLERLE PİRİMİDİN TÜREVİ AMİNLERİN
REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Hava AYDIN**

**Danışman
Prof. Dr. İsmail YILDIRIM**

Yüksek Lisans Tezi

**Ocak 2017
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**KARBONİL BİLEŞİKLERİ VE ÇEŞİTLİ İNDOL BENZERİ
BİLEŞİKLERLE PİRİMİDİN TÜREVİ AMİNLERİN
REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

**Hazırlayan
Hava AYDIN**

**Danışman
Prof. Dr. İsmail YILDIRIM**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi
tarafından FYL-2015-5615 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Ocak 2017
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Hava AYDIN



YÖNERGEYE UYGUNLUK

“**Karbonil Bileşikleri ve Çeşitli İndol Benzeri Bileşiklerle Pirimidin Türevi Aminlerin Reaksiyonlarının İncelenmesi**” adlı yüksek lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

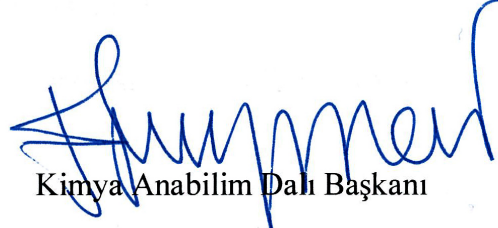
Tezi Hazırlayan

Hava AYDIN



Danışman

Prof. Dr. İsmail YILDIRIM



Kimya Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Prof. Dr. İsmail YILDIRIM danışmanlığında **Hava AYDIN** tarafından hazırlanan “**Karbonil bileşikleri ve çeşitli indol benzeri bileşiklerle pirimidin türevi aminlerin reaksiyonlarının incelenmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

20.01/2017

JÜRİ**İmza**

Başkan : Prof. Dr. İsmail YILDIRIM
(Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi, Kayseri)

Üye : Prof. Dr. İlhan Ö. İLHAN
(Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi, Kayseri)

Üye : Doç. Dr. İrfan KOCA
(Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Yozgat)

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 31/01/2017 tarih ve 2017/05-36 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve bu günlere gelmemde en büyük katkı sahibi sayın hocam Prof. Dr. İsmail YILDIRIM' a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu güne kadar olan süreçte üzerimde emeği olan bütün hocalarıma ve deneysel çalışmalarım sırasında karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımlarından dolayı Doç. Dr. Elif KORKUSUZ 'a, elementel analiz değerlerinin alınmasında yardımları olan Yrd. Doç. Mehmet GÜMÜŞ 'e ve Araş. Gör. İbrahim E. KIBRIZ 'a teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında destekleriyle her zaman yanımda olan yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarım Seher ARSLAN ve Şerife GELİR 'e de çok teşekkür ederim.

Bu çalışmaya, “Karbonil Bileşikleri ve çeşitli İndol Benzeri Bileşiklerle Pirimidin Türevi Aminlerin Reaksiyonlarının İncelenmesi” başlık ve **FYL-2015-5615** numaralı tez projesi ile maddi olarak destekleyen ERCİYES ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ'ne teşekkür ederim.

Ayrıca; çalışmalarım süresince sabır göstererek beni daima destekleyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hava AYDIN

Kayseri, Ocak 2017

KARBONİL BİLEŞİKLERİ VE ÇEŞİTLİ İNDOL BENZERİ BİLEŞİKLERLE PİRİMİDİN TÜREVİ AMİNLERİN REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Hava AYDIN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2017
Danışman: Prof. Dr. İsmail YILDIRIM

ÖZET

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak kullanılan beş adet aminopirimidin türevi bileşik literatüre göre sentez edildi. Bu çıkış bileşiklerinden, on dört adet indol ve pirimidin halkalarını birlikte içeren yeni bileşik, benzaldehit ve *p*-nitrobenzaldehit ile indol ve *N*-metilindol türevlerinin reaksiyonlarından sentez edildi.

İlaveten; 1-amino-5-benzoil-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-on, 1-amino-5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1*H*-pirimidin-2-on ve 1-amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on bileşikleri ile karbondisülfür ve propargil bromür reaktiflerinin reaksiyonlarından, üç adet ditiyokarbonimidat türevi yeni pirimidin bileşikleri (**HP1**, **HP2**, **HP3**) sentez edildi. Bu tepkimelerde ürünler, genel olarak % 58-91 aralığında değişen iyi verimlerle ele geçirildi, saflaştırıldı, yapıları elementel analiz ve spektroskopik metotlarla aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: İndol, *N*-Metilindol, Pirimidinamin, Benzaldehit, Karbondisülfür, Dietil kloromalonat, Propargil bromür.

**INVESTIGATION OF REACTIONS OF PYRIMIDINE DERIVATIVED
AMINES WITH THE CARBONYL COMPOUNDS AND VARIOUS INDOLE
ANALOGUES**

Hava AYDIN

ErciyesUniversity, Graduate School Natural and Applied Sciences

Master Thesis, January 2017

Thesis Supervisor: Prof. Dr. İsmail YILDIRIM

ABSTRACT

The five aminopyrimidine derivatives which were used as starting material in this study, were synthesized according to literature. Fourteen new indole and pyrimidine derivative compounds were synthesized by reactions of benzaldehyde and *p*-nitrobenzaldehyde with indole and *N*-methylindole derivatives.

Further more, three dithiocarbanoimide derivatives which are novel pyrimidine compounds (**HP1**, **HP2**, **HP3**) were synthesized by reactions of 1-amino-5-benzoyl-4-phenyl-1*H*-pyrimidine-2-one, 1-amino-5-(4-methylbenzoyl)-4-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrimidine-2-one and 1-amino-5-(4-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrimidine-2-one with carbondisulphide and propargyl bromide reagents. In general, products were purified and achieved in a good yields (58-91 %) from these reactions. The structures of compounds confirmed by spectroscopic methods and elemental analyses.

Keywords: Indole, *N*-Methylindole, Pyrimidineamine, Benzaldehyde, Carbondisulphide, Diethyl chloromalonate, Propargyl bromide.

İÇİNDEKİLER

KARBONİL BİLEŞİKLERİ VE ÇEŞİTLİ İNDOL BENZERİ BİLEŞİKLERLE PİRİMİDİN TÜREVİ AMİNLERİN REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
KABUL ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
GİRİŞ.....	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. 2,3-Furandion Kimyası.....	2
1.1.1. 2,3-Furandion Bileşiklerinin Reaksiyonları.....	4
1.1.1.1. Direk Siklokatılmalar.....	4
1.1.1.2. Termoliz Sonucu Oluşan Siklokatılmalar.....	6
1.1.1.3. 2,3-Furandion Bileşiklerinin Nükleofillerle olan Reaksiyonları.....	8
1.1.1.4. Fotokimyasal Reaksiyonları.....	18
1.2. Çok Bileşenli (Multicomponent) Reaksiyonlar.....	19
1.2.1. Bazı Çok Bileşenli Reaksiyonlar.....	19
1.2.1.1. Strecker Sentezi.....	20
1.2.1.2. Hantzsch Piridin Sentezi.....	20
1.2.1.3. Radziszewski İmidazol Sentezi.....	21
1.2.1.4. Biginelli Reaksiyonu.....	21
1.2.1.5. Mannich Reaksiyonu.....	21
1.2.1.6. Passerini Reaksiyonu.....	22
1.2.1.7. Bucherer- Bergs Reaksiyonu.....	22
1.2.1.8. Asinger Reaksiyonu.....	22

1.2.1.9. Ugi Reaksiyonu	22
1.2.1.10. Gewald Reaksiyonu	23
1.2.2. Son Yıllarda Amin ve CS ₂ ile Çalışılan Çok Bileşenli Reaksiyonlar	23

2. BÖLÜM YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
2.2. Deneylerde Faydalanılan Araç ve Cihazlar	26
2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar	27

3. BÖLÜM DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Deneysel Çalışmalara Giriş.....	29
3.1.1. 2,3-Furandion Bileşiklerinin (1,2 ve 3) Sentez Çalışmaları	30
3.1.1.1. 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion (1) Bileşiğinin Sentez Çalışmaları	30
3.1.1.1.1. Benzalasetofenon Sentezi.....	30
3.1.1.1.2. Benzalasetofenondibromür Sentezi.....	30
3.1.1.1.3. Dibenzoilmetan Sentezi.....	30
3.1.1.1.4. 1 Bileşiğinin Sentezi	31
3.1.1.2. 4-(4-Metilbenzoil)-5-(4-metilfenil)-2,3-furandion (2) Bileşiğinin Sentez Basamakları	31
3.1.1.2.1. 4,4'-Dimetilbenzalasetofenon Sentezi	31
3.1.1.2.2. 4,4'-DimetilBenzalasetofenondibromür Sentezi	32
3.1.1.2.3. Di-(4-metilbenzoil)metan [1,3-bis(4-metilfenil) propan-1,3-dion] Sentezi	32
3.1.1.2.4. 2 Bileşiğinin Sentezi	33
3.1.1.3. 4-(4-Metoksibenzoil)-5-(4-metoksifenil)-2,3-furandion (3) Bileşiğinin Sentez Basamakları	33
3.1.1.3.1. 4,4'-Dimetoksibenzalasetofenon Sentezi	33
3.1.1.3.2. 4,4'-DimetoksiBenzalasetofenondibromür Sentezi	34
3.1.1.3.3. Dianisol metan Sentezi	34
3.1.1.3.4. 3 Bileşiğinin Sentezi	35
3.1.2. N-pirimidin Amin Türevi Bileşiklerin Sentezi	36
3.1.2.1. 1 Bileşiğinin Asetofenonsemikarbazon ile Reaksiyonu	36
3.1.2.2. P1 Bileşiğinin Asidik Ortamda Hidrolizi	36

3.1.2.3. 1 Bileşiminin Asetofenontiyosemikarbazon ile Reaksiyonu	36
3.1.2.4. P2 Bileşiminin Asidik Ortamda Hidrolizi	37
3.1.2.5. 2 Bileşiminin 4-Metilasetofenonsemikarbazon ile Reaksiyonu	37
3.1.2.6. P3 Bileşiminin Asidik Ortamda Hidrolizi	38
3.1.2.7. 2 Bileşiminin Asetofenontiyosemikarbazon ile Reaksiyonu	38
3.1.2.8. P4 Bileşiminin Asidik Ortamda Hidrolizi	39
3.1.2.9. 3 Bileşiminin Asetofenonsemikarbazon ile Reaksiyonu	39
3.1.2.10. P5 Bileşiminin Asidik Ortamda Hidrolizi	40
3.2. Gramin Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Yöntem	40
3.2.1. P1A Bileşiminin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu.....	43
3.2.2. P2A Bileşiminin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu.....	46
3.2.3. P3A Bileşiminin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu.....	48
3.2.4. P4A Bileşiminin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu.....	51
3.2.5. P5A Bileşiminin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu.....	53
3.2.6. P1A Bileşiminin Benzaldehit ve <i>N</i> -Metil İndol ile Reaksiyonu	56
3.2.7. P2A Bileşiminin Benzaldehit ve <i>N</i> -Metil İndol ile Reaksiyonu	58
3.2.8. P3A Bileşiminin Benzaldehit ve <i>N</i> -Metil İndol ile Reaksiyonu	61
3.2.9. P4A Bileşiminin Benzaldehit ve <i>N</i> -Metil İndol ile Reaksiyonu	63
3.2.10. P5A Bileşiminin Benzaldehit ve <i>N</i> -Metil İndol ile Reaksiyonu	66
3.2.11. P1A Bileşiminin 4-Nitro Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu	68
3.2.12. P1A Bileşiminin 4-Nitro Benzaldehit ve <i>N</i> -Metil İndol ile Reaksiyonu	71
3.2.13. P5A Bileşiminin 4-Nitro Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu	73
3.2.14. P5A Bileşiminin 4-Nitro Benzaldehit ve <i>N</i> -Metil İndol ile Reaksiyonu	76
3.2.15. Gramin Türevi Bileşiklerin Muhtemel Oluşum Mekanizması	79
3.3. Ditiyokarbonimidat Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Yöntem	79
3.3.1. P1A Bileşiminin Karbondisülfür ve Propargilbromür ile Reaksiyonu	81
3.3.2. P3A Bileşiminin Karbondisülfür ve Propargilbromür ile Reaksiyonu	84
3.3.3. P5A Bileşiminin Karbondisülfür ve Propargilbromür ile Reaksiyonu	86
3.3.4. HP1/HP3 Bileşiklerinin Muhtemel Oluşum Mekanizması	89
3.4. N-Pirimidinaminlerin CS ₂ ve Dietilkloromalonat ile Reaksiyonları	89
3.4.1. P1A Bileşiminin Karbondisülfür ve Dietilkloromalonat ile Reaksiyonu	90
3.4.2. P5A Bileşiminin Karbondisülfür ve Dietilkloromalonat ile Reaksiyonu	93
3.4.3. HM1 ve HM3 Bileşiklerinin Reaksiyon Mekanizması	95

4. BÖLÜM BULGULAR

4.1. 5-Benzoil-1-(<i>N</i> -[1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-4-fenil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (Hİ-1).....	97
4.2. 5-Benzoil-1-(<i>N</i> -[1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-4-fenil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-tiyon (Hİ-2).....	98
4.3. 5-(4-Metilbenzoil)-1-(<i>N</i> -[1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (Hİ-3).....	98
4.4. 5-(4-Metilbenzoil)-1-(<i>N</i> -[1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-tiyon (Hİ-4).....	99
4.5. 5-(4-Metoksibenzoil)-1-(<i>N</i> -[1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (Hİ-5)	100
4.6. 5-Benzoil-4-fenil-1-(<i>N</i> -[1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (HNI-1)	101
4.7. 5-Benzoil-4-fenil -1-(<i>N</i> -[1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino -1 <i>H</i> -pirimidin-2-tiyon (HNI-2).....	102
4.8. 5-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1-(<i>N</i> -[1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (HNI-3)	103
4.9. 5-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1-(<i>N</i> -[1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-1 <i>H</i> -pirimidin-2-tiyon (HNI-4)	104
4.10. 1-(<i>N</i> -[1-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-il(fenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (HNI-5)	105
4.11. 5-Benzoil-4-fenil-1-(<i>N</i> -[1 <i>H</i> -indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (Hİ-1A).....	106
4.12. 5-Benzoil-4-fenil-1-(<i>N</i> -[1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (HNI-1A)	107
4.13. 1-(<i>N</i> -[1 <i>H</i> -İndol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (Hİ-5A)	107
4.14. 1-(<i>N</i> -[1-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on (HNI-5A).....	108
4.15. Dipropargil (5-benzoil-4-fenil-2-okso-1(2 <i>H</i>)-pirimidinil)ditiyokarbonoimidat (HP-1).....	109

4.16. Dipropargil[5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-2-okso-1(2<i>H</i>)-pirimidinil] ditiyokarbonoimidat (HP-2)	110
4.17. Dipropargil[5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-2-okso-1(2<i>H</i>)-pirimidinil] ditiyokarbonoimidat (HP-3)	111
4.18. 5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1(2<i>H</i>)-[4-etilmetanoat-2-(dietilpropandioat-tiyo)-1,3-tiazol-5-on-1-il]pirimidin (HM-1).....	112
4.19. 5-(4-Metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-2-okso-1(2<i>H</i>)-[4-etilmetanoat-2-(dietilpropandioat-tiyo)-1,3-tiazol-5-on-1-il]pirimidin (HM-3).....	113
5. BÖLÜM.....	115
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	115
KAYNAKLAR.....	121
ÖZGEÇMİŞ	132

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 5. 1. Gramin türevi bileşiklerin bazı özellikleri.....	116
Tablo 5. 2. Ditiyokarbonoimidat türevi bileşiklerin bazı özellikleri	119
Tablo 5. 3. HM1 ve HM3 bileşiklerinin bazı özellikleri	119

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	2,3-Furandion Bileşiklerinin Genel Sentez Reaksiyonu	35
Şekil 3.2.	Gramin Türevlerinin Genel Sentezi	42
Şekil 3.3.	Hİ-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	44
Şekil 3.4.	Hİ-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 3.5.	Hİ-1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	45
Şekil 3.6.	Hİ-2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	46
Şekil 3.7.	Hİ-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 3.8.	Hİ-2 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	48
Şekil 3.9.	Hİ-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	49
Şekil 3.10.	Hİ-3 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 3.11.	Hİ-3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	50
Şekil 3.12.	Hİ-4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	51
Şekil 3.13.	Hİ-4 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 3.14.	Hİ-4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	53
Şekil 3.15.	Hİ-5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	54
Şekil 3.16.	Hİ-5 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	55
Şekil 3.17.	Hİ-5 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	55
Şekil 3.18.	HNİ-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	56
Şekil 3.19.	HNİ-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	57
Şekil 3.20.	HNİ-1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	58
Şekil 3.21.	HNİ-2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	59
Şekil 3.22.	HNİ-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	60
Şekil 3.23.	HNİ-2 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	60
Şekil 3.24.	HNİ-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	61
Şekil 3.25.	HNİ-3 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 3.26.	HNİ-3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Şekil 3.27.	HNİ-4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	64
Şekil 3.28.	HNİ-4 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	64
Şekil 3.29.	HNİ-4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	65
Şekil 3.30.	HNİ-5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	66
Şekil 3.31.	HNİ-5 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 3.32.	HNİ-5 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	68
Şekil 3.33.	Hİ-1A Bileşiğinin FT-IR spektrumu	69

Şekil 3.34.	Hİ-1A Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 3.35.	Hİ-1A Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	70
Şekil 3.36.	HNİ-1A Bileşiğinin FT-IR spektrumu	71
Şekil 3.37.	HNİ-1A Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	72
Şekil 3.38.	HNİ-1A Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	73
Şekil 3.39.	Hİ-5A Bileşiğinin FT-IR spektrumu	74
Şekil 3.40.	Hİ-5A Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	75
Şekil 3.41.	Hİ-5A Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	75
Şekil 3.42.	HNİ-5A Bileşiğinin FT-IR spektrumu	76
Şekil 3.43.	HNİ-5A Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	77
Şekil 3.44.	HNİ-5A Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	78
Şekil 3.45.	Ditiyokarbonoimidat /ditiyokarbamat türevlerinin genel sentezi	81
Şekil 3.46.	HP-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	82
Şekil 3.47.	HP-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	83
Şekil 3.48.	HP-1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	83
Şekil 3.49.	HP-2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	84
Şekil 3.50.	HP-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	85
Şekil 3.51.	HP-2 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	86
Şekil 3.52.	HP-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu	87
Şekil 3.53.	HP-3 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	88
Şekil 3.54.	HP-3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	88
Şekil 3.55.	Pirimidinamin bileşiklerinin CS ₂ ve dietilkloromalonat ile reaksiyonu	89
Şekil 3.56.	HM-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	90
Şekil 3.57.	HM-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR(CDCI ₃) spektrumu	91
Şekil 3.58.	HM-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR(DMSO) spektrumu	92
Şekil 3.59.	HM-1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	92
Şekil 3.60.	HM-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	93
Şekil 3.61.	HM-3 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	94
Şekil 3.62.	HM-3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	95
Şekil 5.1.	Pirimidin bileşiklerinin karbonil bileşikleri ve indol türevleri ile reaksiyon ürünleri.....	116

GİRİŞ

2,3-Furandion bileşikleri lakton halkası da bulundurmaları sebebiyle oldukça aktif başlangıç bileşikleridir. Literatür incelendiğinde deneysel organik kimya çalışanlarının birçok yeni heterosiklik bileşiğin eldesinde bu tip çıkış bileşiklerini kullandığı görülür. Daha önce araştırma laboratuvarlarımızda sentezi gerçekleştirilen 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion (1), 4-(*p*-metilbenzoil)-5-(*p*-metilfenil)-2,3-furandion (2) ve 4-(*p*-metoksibenzoil)-5-(*p*-metoksifenil)-2,3-furandion (3) bileşikleri böyle başlangıç maddeleridir.

Bu çalışmamızda, başlangıç bileşiği olarak kullandığımız 2,3-furandion' ların sentezi öncelikle gerçekleştirilmiştir. Ardından 1, 2 ve 3 Bileşiklerinin çeşitli semikarbazon türevleriyle siklo kondenzasyon reaksiyonları yapılmış ve pirimidin-2-on/-tiyon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Daha sonra da bu bileşikler hidroliz edilerek 1-amino pirimidin-2-on/-tiyon türevleri (P1A-P5A) sentez edilmiştir. Elde edilen amin türevlerinin indol ve çeşitli aldehitlerle şimdiye kadar hiç çalışılmamış çok bileşenli (üçlü) reaksiyonları yapılmış ve farmakolojik önemi olabilecek gramin türevi bileşiklerin sentezi amaçlanmıştır.

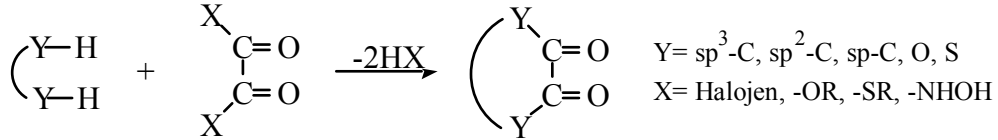
Ayrıca başlangıç maddesi olan amin türevlerinin CS₂ ve çeşitli alkil halojenürlerle (propargil bromür / dietilkloromalonat) üçlü reaksiyonları yapılmış ve farmakolojik önemi olabilecek ditiyokarbonoimidat türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÇALIŞMASI

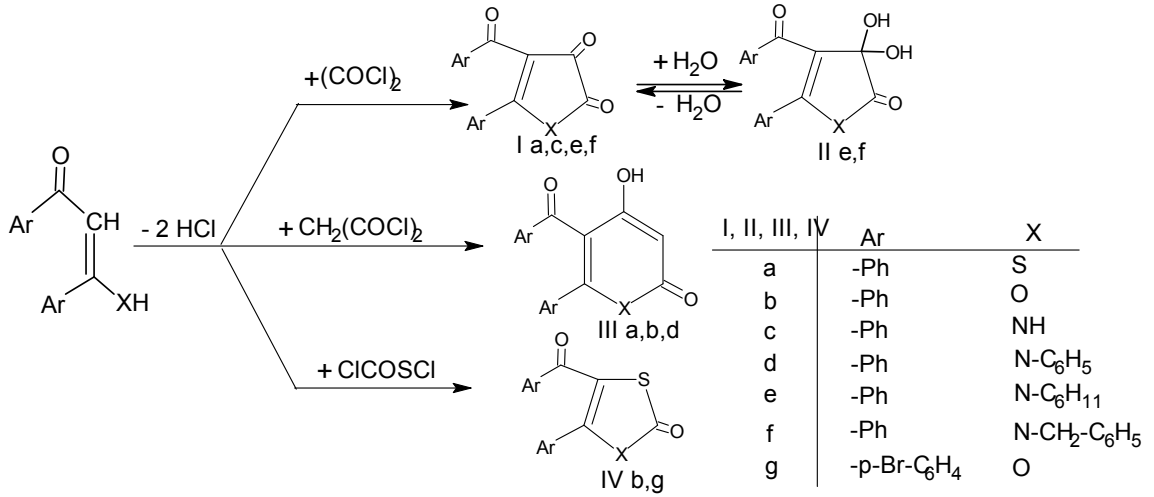
1.1. 2,3-Furandion Kimyası

Literatür incelendiğinde, aşağıdaki reaksiyon şemasında gösterilen oksalildiklorür ve türevlerinin çeşitli substratlarla reaksiyonları sonunda, furan ve piran türevi visinal-dion sistemlerinin oluştuğu gözlenir. Oksalik asit ve türevlerinin çeşitli nükleofillerle, direk olarak, halkalı açılmasında de yine aktif dionlar meydana gelmektedir. Bunlar, uygun bileşiklerle siklokondenzasyon reaksiyonları verdikleri gibi, katalitik şartlar altında termik yönden de parçalanmaya uğrarlar [1].

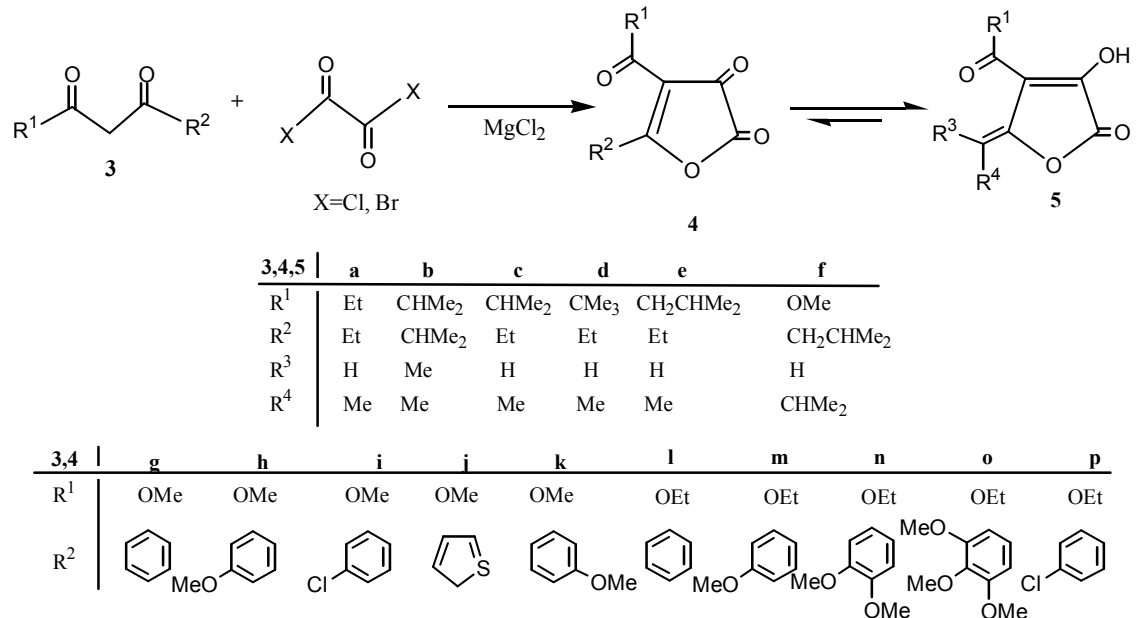


Çalışmalarımızda örnek alınan, oldukça önemi olan visinal-dion sistemi, E. Ziegler ve çalışma grubu tarafından, bir β -diketon olan dibenzoilmetan'ın oksalil klorür ile siklokondenzasyonundan elde edilmiştir [2]. Dibenzoilmetan'ın susuz eterli ortamda oksalildiklorürle, oda sıcaklığındaki reaksiyonundan sarı renkte, heterosiklik bir bileşik olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion (**1**) elde edilir. Elde edilen **1** bileşiği, P_2O_5 üzerinde vakumda kararlıdır, saklanmaktadır [2]. Literatür incelemelerinden, dibenzoilmetan ve türevlerinin oksalildiklorür ile siklokondenzasyonu sonucunda, beşli heterosiklik sistemler, malonildiklorür ile siklokondenzasyonundan da altılı heterosiklik bileşiklerin elde edildiği görülür [2-4]. Dibenzoilmetan veya di-*p*-brombenzoilmetan'ın

klorokarbonilsülfonil klorürle reaksiyonundan da, benzer tipte lakton halkası içeren diğer bir örnek olarak 4-aroil-5-aril-1,3-oksatiyol-2-on bileşikleri sentez edilmiştir [5].

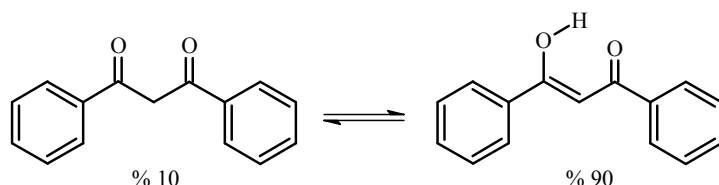


1,3-Dikarbonil bileşiklerinin MgCl₂ eşliğinde oksalil klorür ile reaksiyonlarından heterosiklik yapıya sahip çeşitli furan-2,3-dionlar sentezlenmiştir [6].



1 Türevi ve onun analogları olan 4-(*p*-metilbenzoil)-5-(*p*-metilfenil)-2,3-furandion (**2**) ve 4-(*p*-metoksibenzoil)-5-(*p*-metoksifenil)-2,3-furandion (**3**) bileşikleri, su ve alkol gibi nükleofillere karşı çok hassas oldukları için, sentez edildikten sonra sürekli vakum

desikatöründe P₂O₅/parafin üzerinde muhafaza edilmelidirler. **1-3** Bileşiklerinin sentezi için gerekli olan 1,3-diketonlar, literatürde verildiği gibi bir seri reaksiyonlar sonunda elde edilir [2,7-10]. Bilindiği üzere, dibenzoilmetan bir β-diketon olup, keto-enol tautomer özelliği gösterir ve çözültide denge daha ziyade enol tarafındadır [11].



Yukarıdaki kaynaklara göre, 2,3-furandion bileşiklerinin karbonil grupları ve bilhassa lakton halkaları bulundurmaları nedeniyle oldukça aktif oldukları ve bir çok heterosiklik bileşiklerin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanıldıkları görülmektedir [10,12-17].

Bu nedenle 2,3-furandion bileşiklerinden çıkarak yeni heterosiklik bileşiklerin sentezine girmeden önce literatürdeki **1-3** bileşiklerinin reaksiyonlarının incelenmesi, çalışmalarımız sonucu elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ve reaksiyon mekanizmalarının açıklanmasında yol göstermesi açısından büyük öneme sahiptir.

1.1.1. 2,3-Furandion Bileşiklerinin Reaksiyonları

2,3-Furandion bileşikleri ile şimdiye kadar yapılan reaksiyonlar incelendiğinde, gerek kimyasal işlem ve gerekse reaksiyon türü bakımından çalışmalar dört şekilde sınıflandırılabilir:

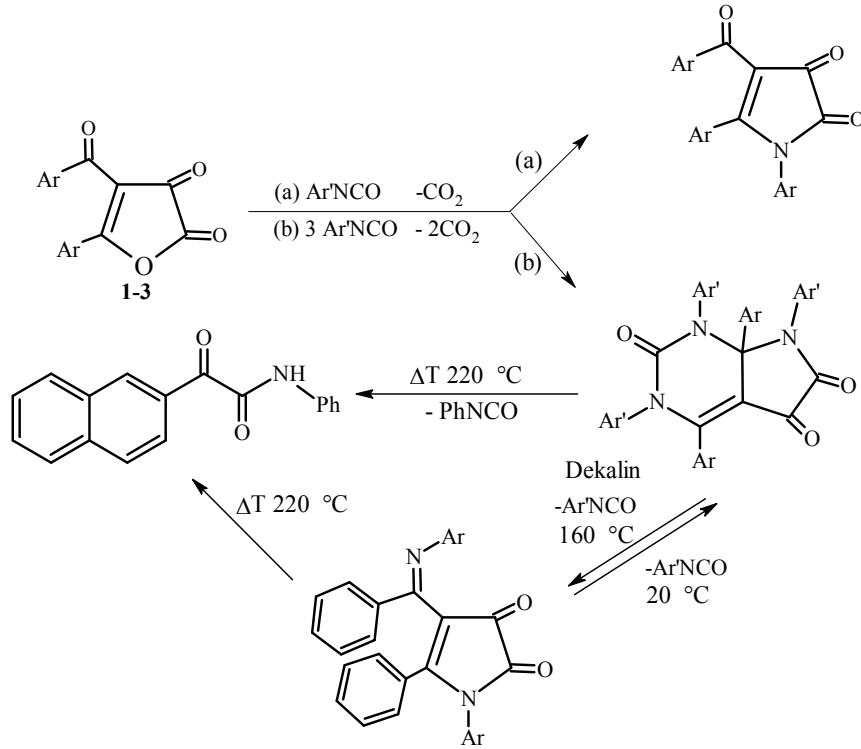
1. Direk siklokatılmalar
2. Termoliz sonucu oluşan siklokatılmalar
3. Nükleofillerle verdiği reaksiyonlar
4. Fotokimyasal reaksiyonlar

1.1.1.1. Direk Siklokatılmalar

Heterosiklik furan-2,3-dion sistemlerindeki oksa-1,3-dien kısmı bir heterodiendir, çeşitli izosiyanatlar ve elektronca zengin alkenler ile (etilvinileter, vinilasetat, stiren gibi)

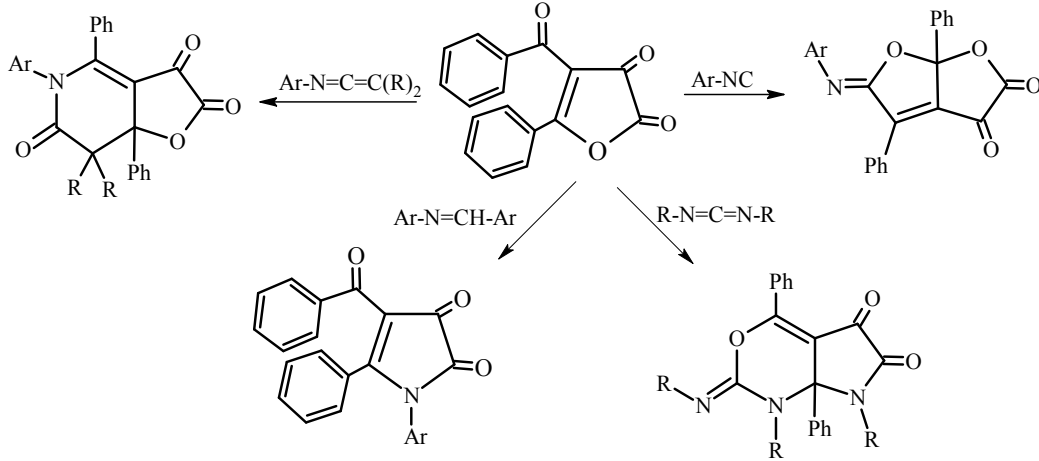
[4+1] ya da [4+2] siklo(halkalı)katılma reaksiyonları sonucunda heteromono- ve bisiklik yapılar oluşturur [18-20]. Çalışmalar sonucunda, beş üyeli heterohalkanın endosiklik (C=C) çift bağı ile benzoil grubundan oluşan oxa-1,3-diene, heterokumulenin [4+2] siklokatılma reaksiyonuyla kondense halkalı ürünler elde edilmiştir [21-23].

1-3 Bileşiklerinin direk siklokatılma reaksiyonlarına örnek olarak yapılan bir diğer reaksiyonları da çeşitli arilizosiyanatlarıdır. 60 °C'da ve 3 eşdeğer mol izosiyanat alınarak yapılan reaksiyonlarda önce 1 mol izosiyanat'ın heterodiene primer etkisiyle [4+2] hetero-siklokatılması gerçekleşmekte, daha sonra dekarboksilasyon sonucu çevrilme ile ikinci ve üçüncü mol izosiyanatında katılmasıyla çeşitli pirrolo[2,3-*d*] pirimidin sistemleri sentez edilmiştir [21,24,25].



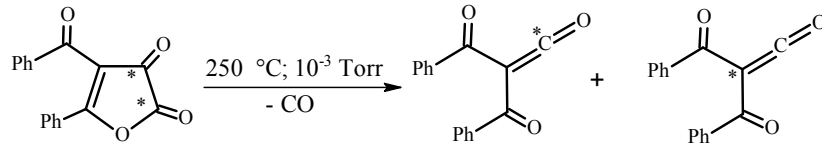
İzonitril, schiff bazları, karbodiimit, izosiyanat ve ketenimin gibi çeşitli dienofillerle genellikle düşük sıcaklıkta (60-80 °C'da) yapılan reaksiyonlarda kondense halkalı bileşikler sentezlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarda, **1** bileşiğine ¹⁷O izotopu işaretleme yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemle izosiyanatlar, karbodiimitler, keteniminlerin reaksiyonları yeniden araştırılmış ve daha önce elde edilene benzer heteromono- ve bisiklik ürünler elde edilerek bu çalışmalarla, reaksiyonların

yürüyüşüne ve mekanizmalarının aydınlatılmasına önemli katkılarda bulunulmuştur [26,27].

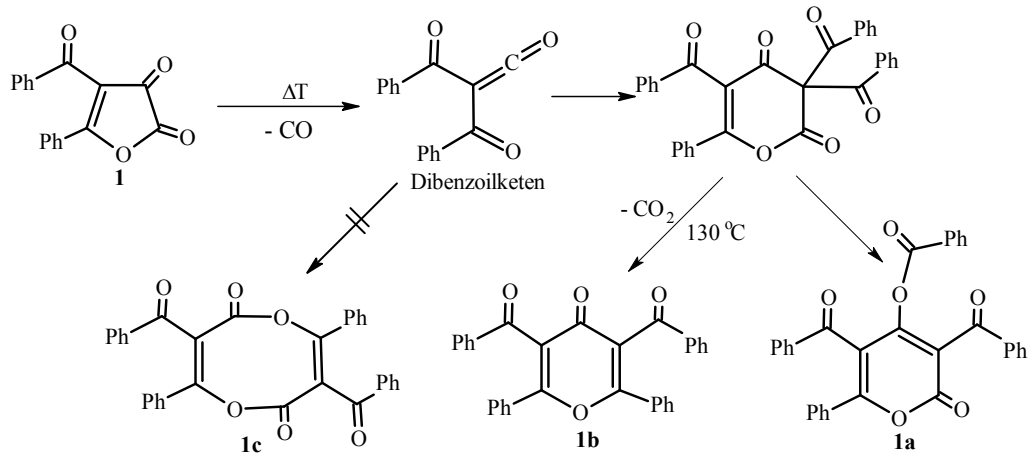


1.1.1.2. Termoliz Sonucu Oluşan Siklokatılmalar

Gaz fazı piroliz metodu kullanılarak yapılan **1** Bileşiğinin termolizinden, bir mol CO ayrılmasıyla dibenzoilketenin olduğu belirlenmiştir [28-30].

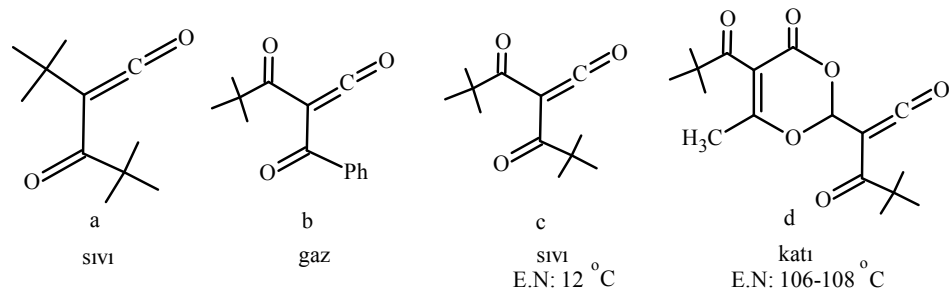


Bu termoliz reaksiyonlarıyla, **1**'in dekarbonillendirilmesiyle ara basamakta oluşan aktif dibenzoilketen, eğer ortamda siklokatılma yapacak substrat bulamazsa, reaksiyon ortamına göre iki şekilde dimerleşir [28,29,31]. Böylece, termoliz sonucu siklokatılmalar ortaya çıkar. Örnek olarak, çözücü içerisinde 130 °C'da **1**'in termolizi neticesinde [4+2] siklokatılması ile **1b** bileşiğinin, [4+4] siklokatılması ile de **1c** bileşiğinin meydana geldiği E. Ziegler tarafından yayınlanmıştır [32]. Fakat daha sonra X-ışını kristal yapı tayini metoduyla **1c** bileşiğinin oluşmadığı, [4+2] siklodimerleşmesi ile **1a** bileşiğinin elde edildiği belirlenmiştir [29].



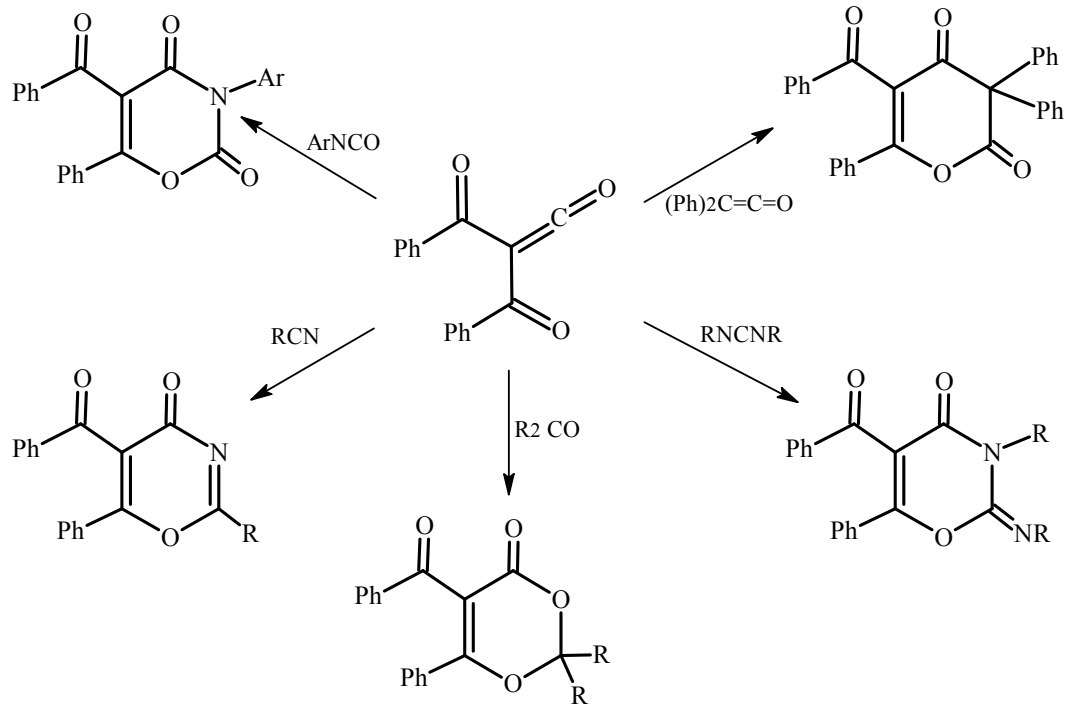
Dibenzoilketen gibi bir çok yeni diaçilketenler (α -oksoketenler), son yıllarda sentez edilmiştir [7,8,33,34]. α -Oksoketenler, normal koşullarda izole edilemeyen oldukça reaktif moleküllerdir. Bu ketenler, 2-diazo-1,3-dikarbonil bileşikleri, 1,3-dioxinon'ların termolizi ya da fotoliziyle elde edilirler [32,35-38]. Ayrıca; α -oksoketenler; 2,3-furandion, β -ketoester ve asit klorürlerinin sadece termolizi ile de elde edilebilirler [39,40].

Diaçilketenlerin çoğu düşük sıcaklıkta, argon matrix ortamında ya da inert çözelti ortamında oluşurlar [41]. Oda koşullarında *flash vakum pirolizi* (FVP) ile elde edilebilen α -oksoketenler de vardır [33]. Özellikle, tersiyer bütıl gibi hacimli grupların bulunması ketenlerin kararlılığını artıran etkenlerdendir.



1 Bileşiğinin termal parçalanması ile ara kademedede oluşan ve çok aktif bir bileşik olan dibenzoilketen, ortamda arilozosiyanatlar, karbodiimitler [42], nitriller [43,44] ve schiff

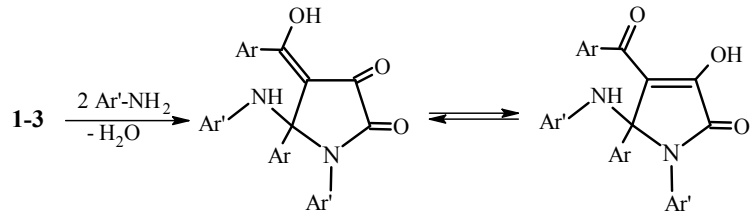
bazıları [45] gibi uygun bir dienofil olması durumunda [4+2] siklokatılma reaksiyonu vererek 1,3-oksazin türevleri, çeşitli keten ve ketonlarla yapılan reaksiyonları ile de birçok altılı heterohalkalı bileşikler sentez edilmiştir [46].



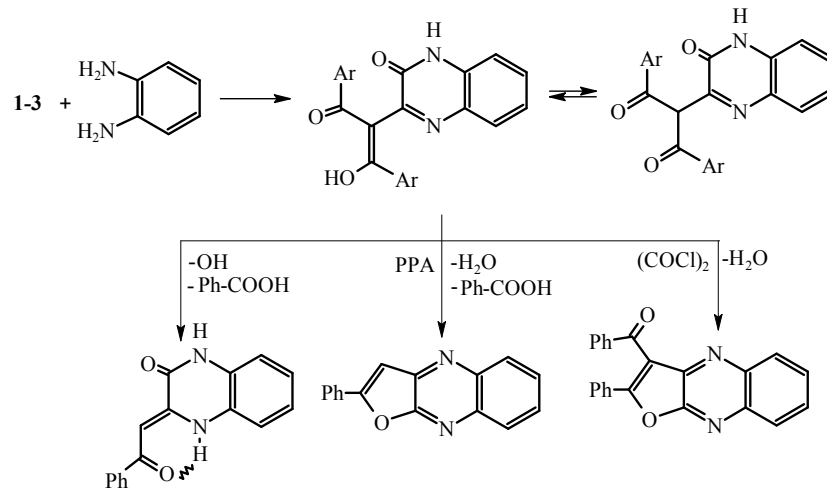
1.1.1.3. 2,3-Furandion Bileşiklerinin Nükleofillerle olan Reaksiyonları

2,3-Furandion bileşiklerinin elektrofilik merkezleri de vardır ve nükleofillerle karşı oldukça aktiftirler. Dolayısıyla nükleofilin yapısına ve reaksiyon şartlarına bağlı olarak çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezine imkan vermektedirler. Ancak su ve etil alkol gibi nükleofillerle kolayca etkileşerek, dibenzoilmetan ve okzalik asit (alkol takdirinde ester) türevleri verecek şekilde bozularak başlangıç maddelerine dönüştükleri de bilinmektedir [47].

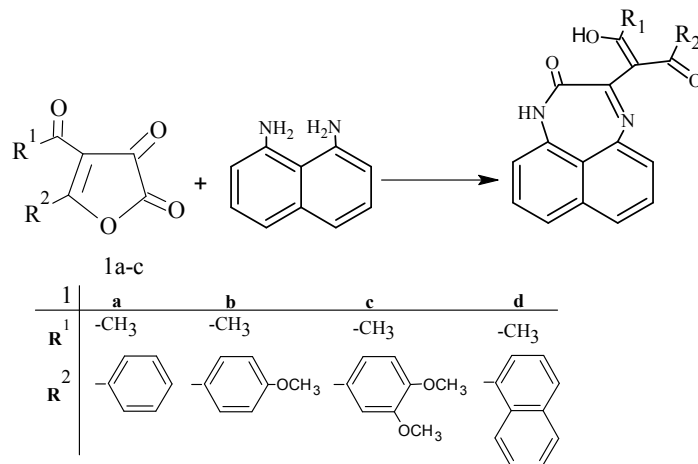
Literatürde 2,3-furandion'ların çeşitli aminler ile yapılan nükleofilik katılma reaksiyonlarından bazıları aşağıda görülmektedir. Örneğin; 2,3-furandion'ların aromatik aminlerle yapılan reaksiyonlarında çeşitli pirrolin türevi bileşikler sentez edilmiştir [8,16].



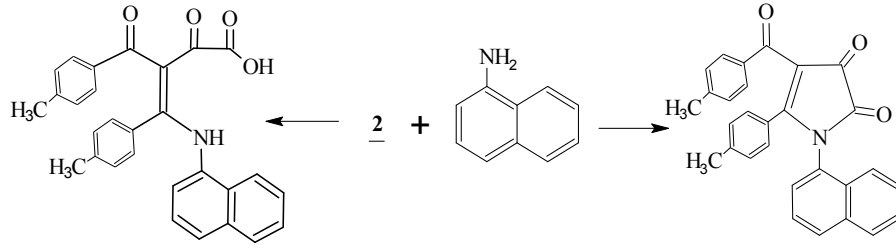
1, 2, 3 Bileşiklerinin *o*-fenilendiaminlerle uygun şartlardaki reaksiyonlarında ise aşağıda görüldüğü gibi kinoksalin türevi bileşikler elde edilmiş ve bunların da daha ileri reaksiyonları gerçekleştirilmiştir [16,48,49].



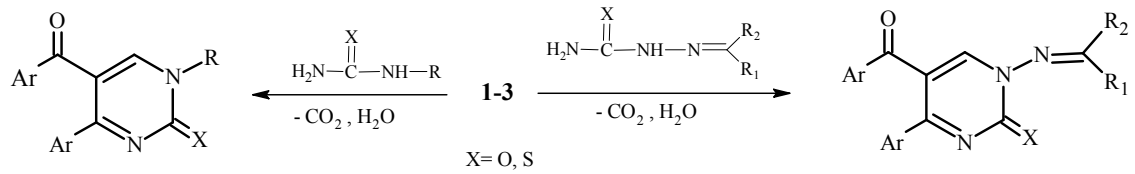
Son zamanda 1,8-diaminonaftalin ile 2,3-furandion bileşiklerinin reaksiyonları da yapılmış olup naftadiazepin türevi ürünler elde edilmiştir [50].



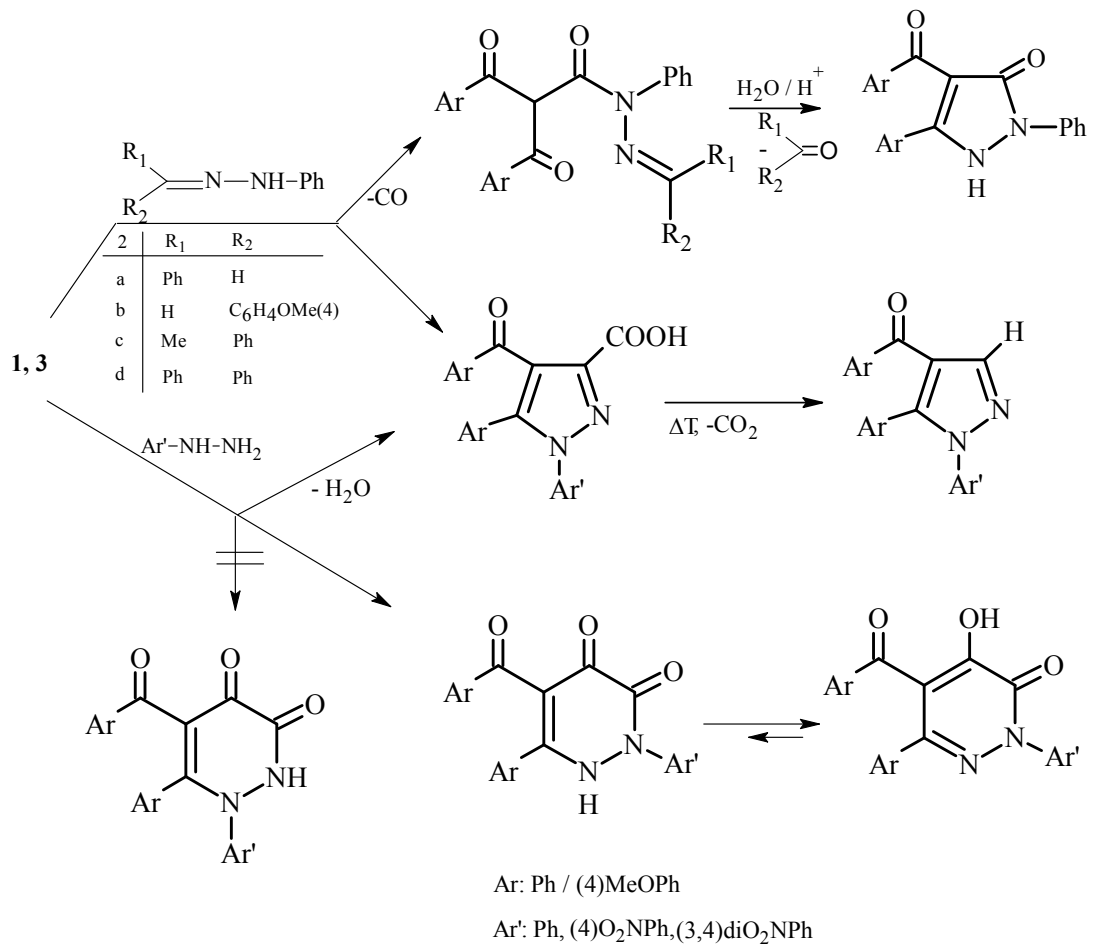
2 Bileşiğinin 1-naftilamin ile reaksiyonundan ise pirol-2,3-dion ve bütanoik asit türevi bileşikler elde edilmiştir [7,16].



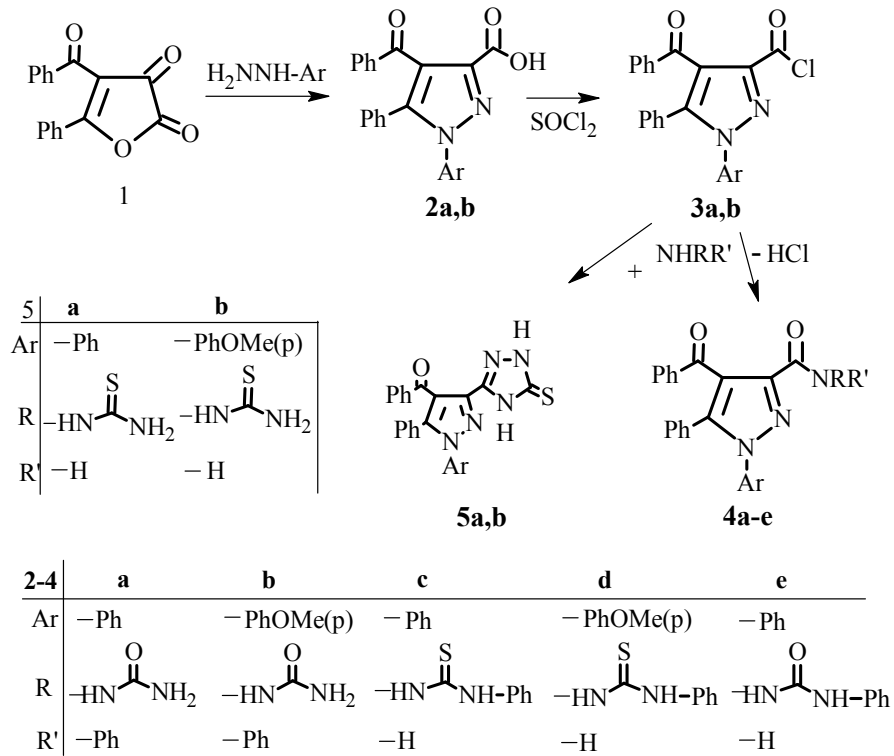
1 ve **2**'nin çeşitli semikarbazonlar, tiyosemikarbazonlar, üreler ve tiyöürelerle yapılan nükleofilik katılma reaksiyonları sonucu pirimidin türevi yeni bileşikler sentez edilmiştir [51-53,57]. **3** Bileşiğininde semi- ve tiyosemikarbazonlarla reaksiyonlarından elde edilen pirimidin türevi bileşiklerin daha sonrada hidroliz reaksiyonları ve ileri reaksiyonları çalışılmıştır [54-59].



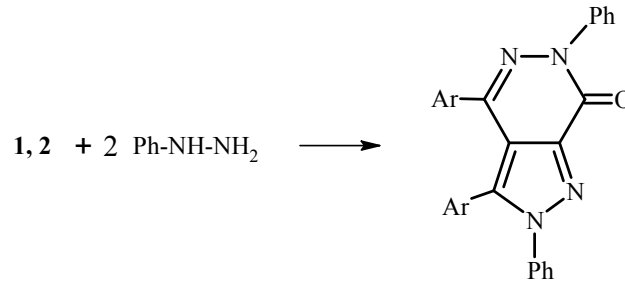
Diğer bir çalışma da **1** ve **3**'ün fenilhidrazinlerle ve **1**'in çeşitli fenilhidrazonlarla reaksiyonlarıdır. Burada her bir fenilhidrazon, **1** ile gerek benzenli ortamda ve gerekse 70-80 °C'larda direk olarak bir pirazol-3-karboksilik asit türevini vermektedir [60-62]. Ayrıca; **3** bileşiğinin hidrazonlarla reaksiyonu sonucu propanohidrazit türevi düz zincirli bileşiklerin oluştuğu gözlenmiştir [63]. **1** ve **3**'ün fenilhidrazin ile reaksiyonunun süzütüsünden de diğer bir piridazin-3-on türevi bileşik elde edilmiştir [60,65].



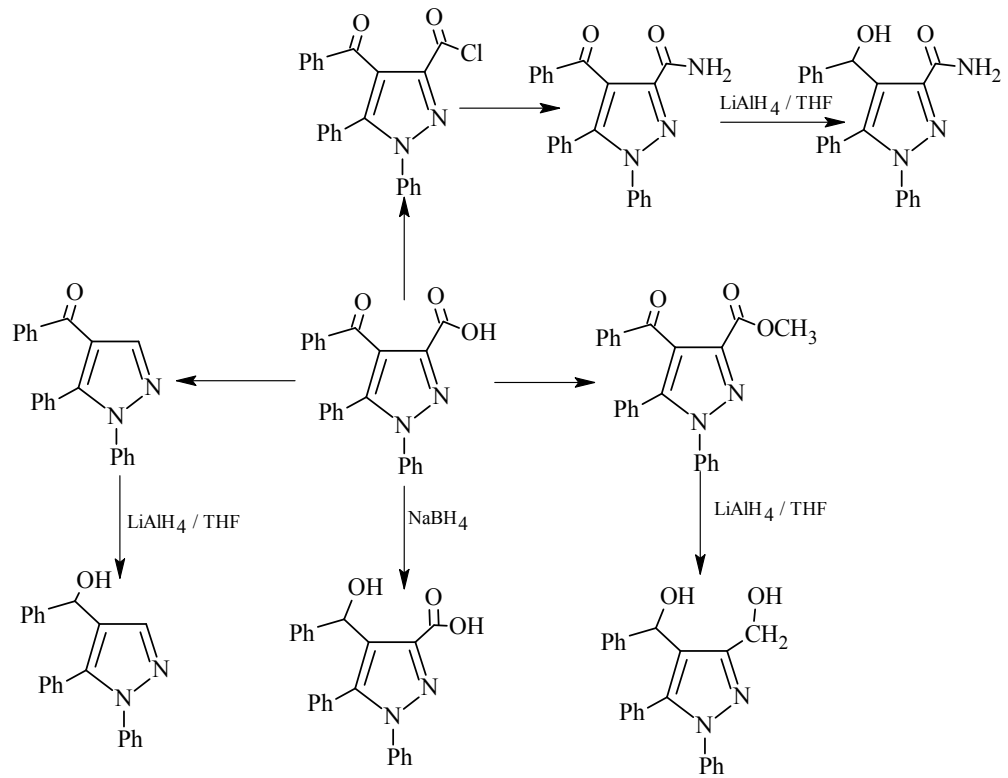
Bu pirazol-3-karboksilik asit oldukça aktif bir bileşik olduğu için birçok reaksiyonda başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır [64-69]. Son dönemde pirazol-3-karboksilik asit türevlerinin semi- ve tiyo-semikarbazit türevleri ile reaksiyonları da yapılmış ve elde edilen ürünlerin Lawesson reaktifi ile reaksiyonları laboratuvarımızda gerçekleştirilmiştir [64].



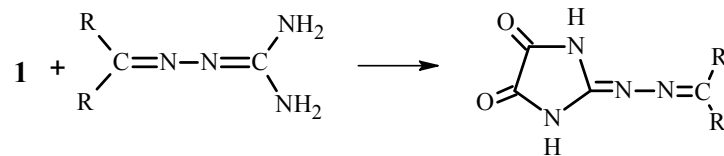
Fenilhidrazin'in 2 molü ile **1** ve **2** bileşiklerinin reaksiyonlarından pirazolo-piridazin türevi bileşikler elde edilmiştir [65,68].



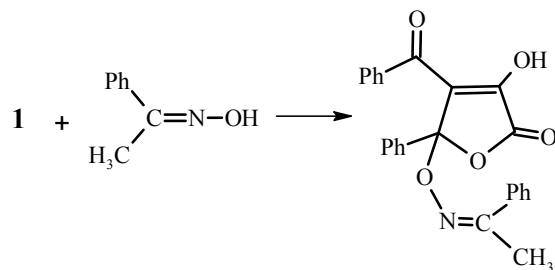
Pirazol-3-karboksilik asit türevi bileşiklerin indirgenme reaksiyonlarından ise sekonder alkol türevi bileşikler elde edilmiştir [69,70]. Pirazol karboksilik asit ve türevlerinin grignard reaktifleri ile reaksiyonları yapılmış olup bu reaksiyonlar sonucunda alkol ve alken türevi bileşikler sentez edilmiştir [70].



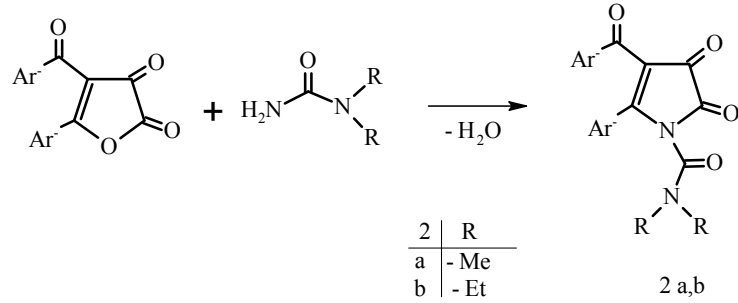
1'in çeşitli aminoguanidinlerle reaksiyonlarında ise pirimidin sistemleri yerine, aşağıda görüldüğü üzere, imidazol sistemlerinin oluştuğu belirlenmiştir [71].



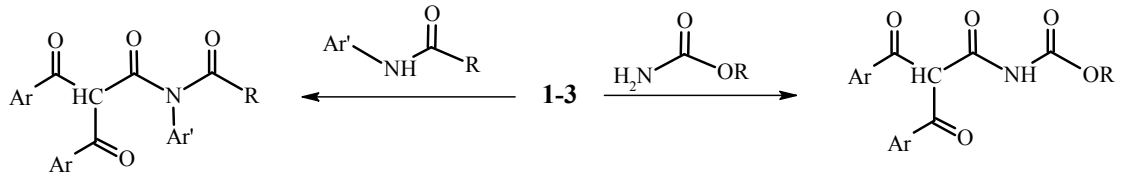
1'in oksimlerle de halka açılması olmadan direk katılma reaksiyonları verdiği görülmüştür. Bu reaksiyonlardan elde edilen ürünlerin ayrıca termolizi yapılarak ta başka yeni bileşiklerin elde edilmesi yoluna gidilmiştir [72].



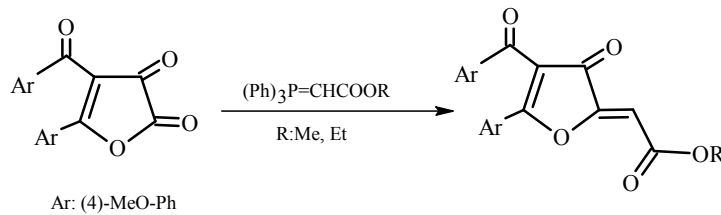
1 ve **2** Bileşiklerinin *N,N*-dialkilürelerle reaksiyonundan ise aşağıda görülen pirol-dion türevi bileşikler elde edilmiştir [73,83].



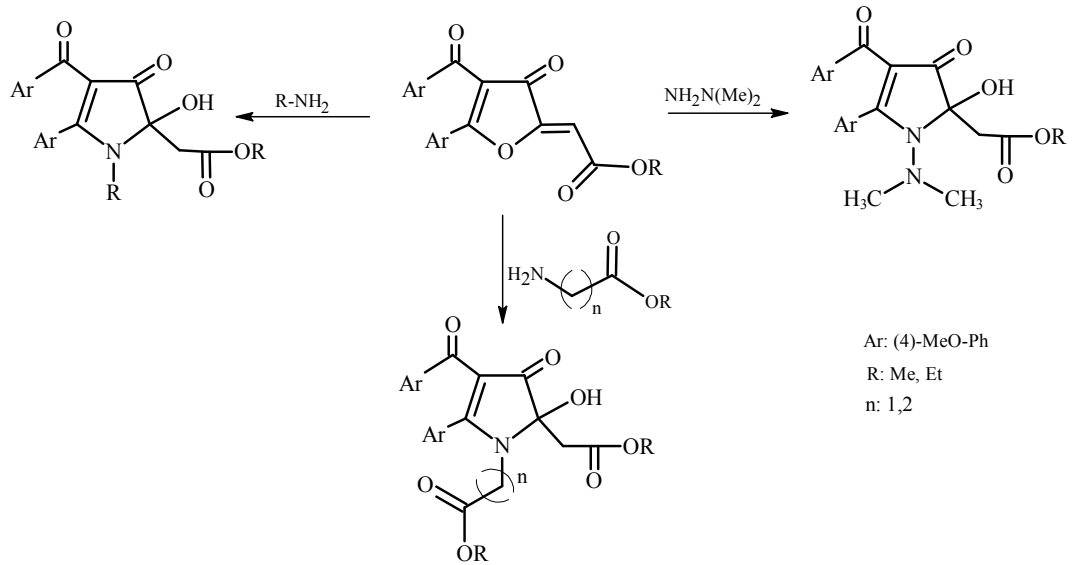
1-3 Bileşiklerinin üretan, anilit ve amit türevleriyle reaksiyonları da çalışılarak, bu defa düz zincir yapısında sırasıyla; dibenzoil asetik asit-*N*-karboksialkil amit ve dibenzoil asetik asit-*N*-alkil amit türevi yeni bileşikler sentez edilmiştir [74-79].



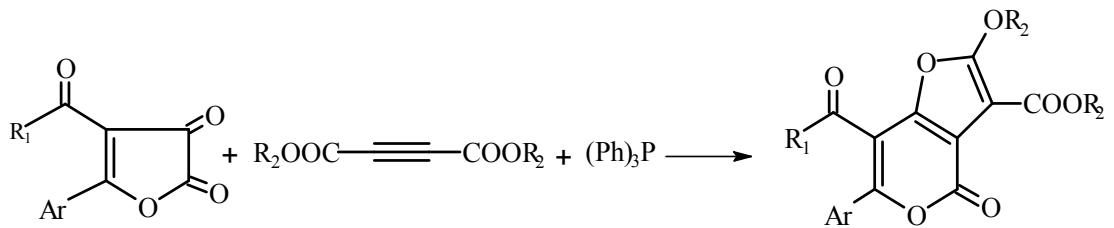
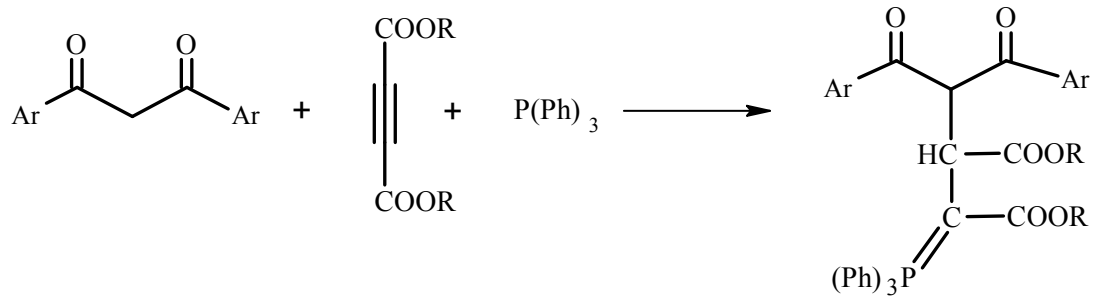
Son yıllarda, **3** bileşiğinin Wittig reaktifleri ile çözücü ortamında reaksiyonları da yapılarak yeni furan-3(2*H*)-on bileşikleri sentezlenmiştir [80].



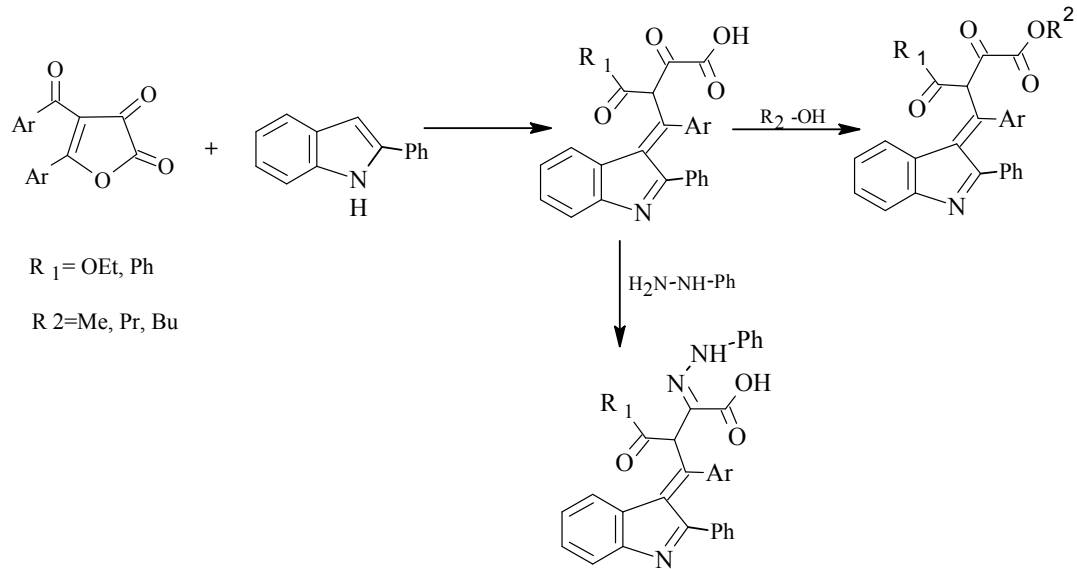
Bu bileşiklerin çeşitli hidrazinler, aminler, amino asitler ve amino asit esterleri ile reaksiyonlarından çok sayıda pirrol-3-on türevleri elde edilmiştir [81,82].



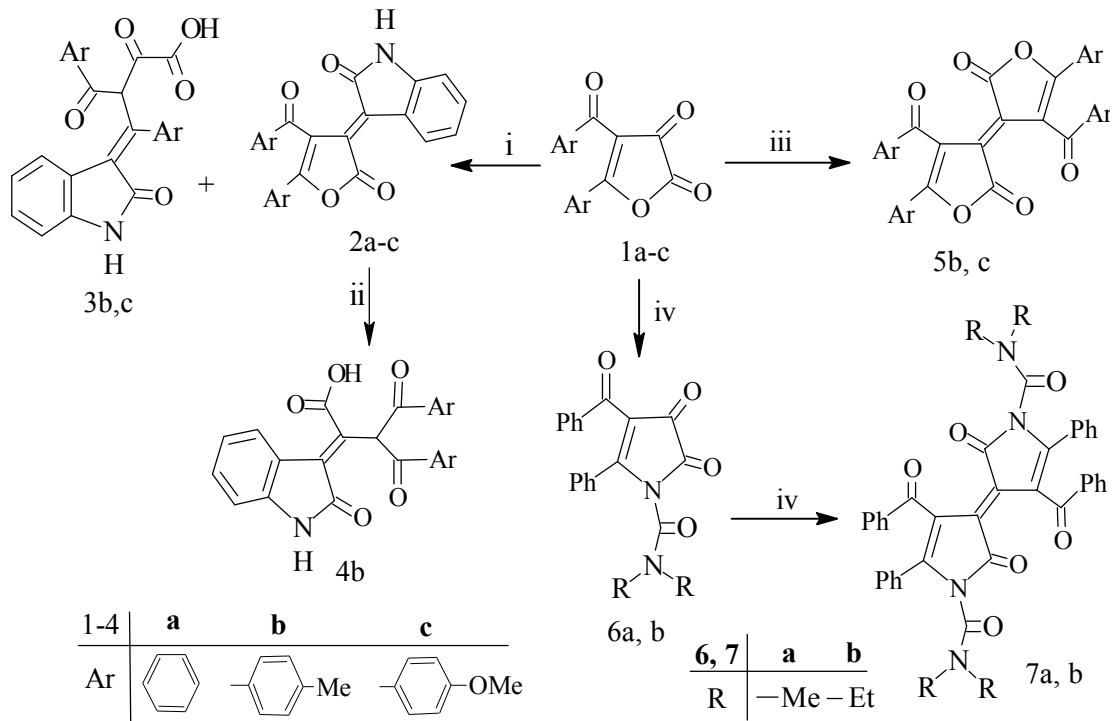
2,3-Furandion ve 1,3-diketon türevi bileşiklerin çok bileşenli (tek kap) reaksiyonları da yapılmış ve bu reaksiyonlardan furo-piran türevi bileşikler elde edilmiştir [83,84].



Yine; furan-2,3-dion bileşiklerinin 2-fenilindol ile reaksiyonları yapılmış ve okzaloasetik asit ve pürivik asit türevi yeni bileşikler sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin hidrazin ve alkollerle reaksiyonları da çalışılmıştır [85].

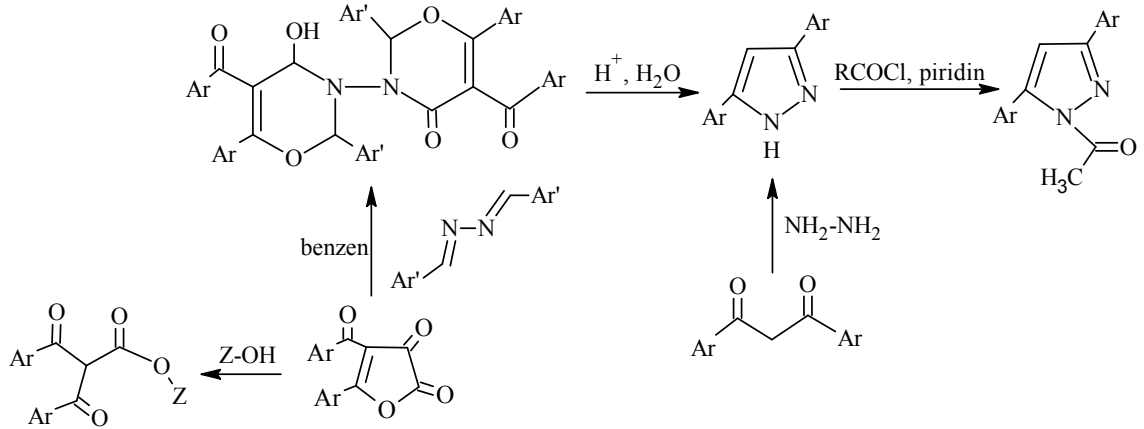


Furan-2,3-dion bileşiklerinin oksindol ve Lawesson reaktifi ile reaksiyonları yapılmış ve bu reaksiyonlar sonucunda literatürde ki çalışmada elde edilemeyen bisiklik ürünler elde edilmiştir [86].

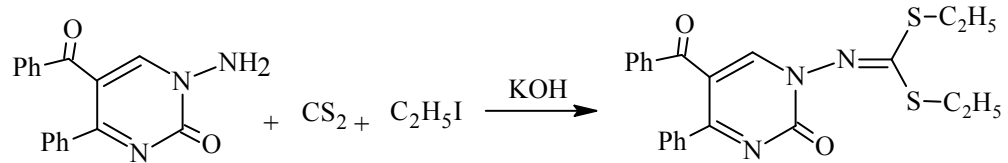


Yakın zamanda 2,3-furandionların çeşitli azin türevleriyle reaksiyonları yapılmış bis-oksazin türevi bileşikler de elde edilmiştir. Sentezlenen bu bis-oksazin türevlerinin hidroliz reaksiyonları yapılmış ve pirazol türevi bileşikler elde edilmiştir. Ardından

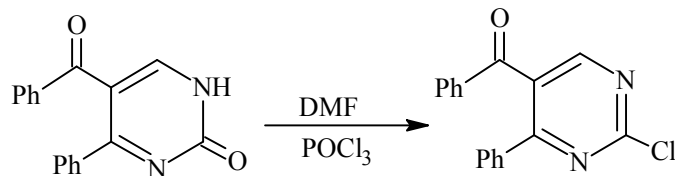
pirazol türevine *N*-açılma yapılarak yeni bileşikler sentezlenmiştir [87]. Yine 2,3-furandionların çeşitli hidroksil aminlerle de reaksiyonlarından, keten ara ürününe nükleofilik katılmanın gerçekleşmesiyle düz zincirli bileşikler elde edilmiştir [87].



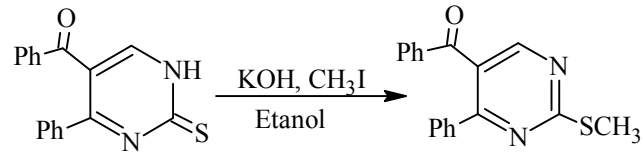
Furan-2,3-dionlardan elde edilen *N*-Pirimidinaminler ile karbondisülfür ve etilyodürün üçlü reaksiyonundan ditiyokarbonoimidat türevi yeni bileşik elde edilmiştir [88,89].



Ayrıca; *N*-pirimidinaminlerin deaminasyon reaksiyonları yapılmış ve pirimidin türevleri sentezlenmiştir. Bunların POCl₃ ile Vilsmeier–Haack reaksiyonu yapılmış ve 2-kloropirimidin türevi başlangıç maddesi olabilecek özellikte bir bileşik de laboratuvarımızda elde edilmiştir [89,90].

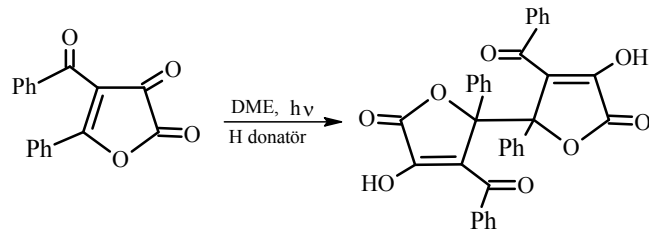


N-Pirimidinamin-2-tyonların deaminasyon ürünü bileşik ile metilyodürün reaksiyonu da yapılmış ve 2-metiltiyopirimidin türevi yeni bileşik elde edilmiştir [91].

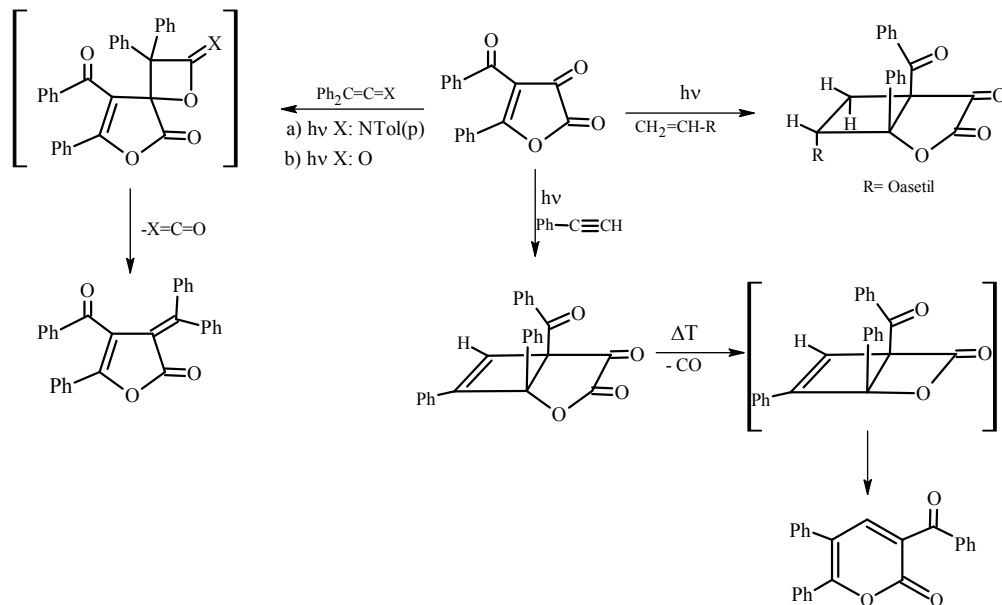


1.1.1.4. Fotokimyasal Reaksiyonları

1 Bileşiminin yüksek basınçlı civa lambası ile inert bir çözücü (dimetoksietan, toluen) içerisinde bir Hidrojen donatörle fotokimyasal indirgenmesi sonucu bis-furanon türevi bileşik sentez edilmiştir [47].



Fenil asetilen ve vinil asetat gibi; elektronca zengin alken ve alkinlerin 1 bileşiği ile [2+2] siklokatılma reaksiyonu neticesinde bisiklik yapıda heterosiklik bileşikler ve α -piron türevleri elde edilmiştir. Ayrıca difenil keten veya *N*-arildifenilketenimin ile fotokimyasal reaksiyonlarından furan-on türevi bileşiklerin oluştuğu da gözlenmiştir [40,47,92].



1.2. Çok Bileşenli Tek kap (One pot) Reaksiyonlar (Multicomponent Reactions)

Çok bileşenli reaksiyonlar; kolay reaksiyona girebilen, üç veya daha fazla bileşenin tek bir reaksiyon kabında, yeni bir ürün oluşturmak üzere tepkimeye girdiği reaksiyonlardır. Bu tür reaksiyonlar, minimum sentez süresi ve çabası ile çok çeşitli moleküllerin sentezine imkan sağlamaktadır.

Çok bileşenli reaksiyonlar, bir domino süreci gibi ara kademedede oluşan ara ürünün reaksiyon ortamında ardışık düzenlenmeler içerisinde yeni ürün oluşumuna yönelik basamaklı tepkime dizisi şeklinde ilerler. Değişik sentez yolları ile organik bileşiklerin büyük bir kısmına kolay ve hızlı bir şekilde ulaşımını sağlaması nedeniyle bu tip reaksiyonlar oldukça ilgi çekici, popüler ve sentetik açıdan stratejik reaksiyonlardır. Tek kap reaksiyonu olarak, bu tip reaksiyonların diğer çok basamaklı sentez reaksiyonlarına göre gerçekleşmesi daha kolaydır, ekonomiktir. Az miktardaki başlangıç maddeleri ile farmakolojik araştırmalarda kullanılabilecek çok çeşitli moleküller kısa zamanda elde edilebilir.

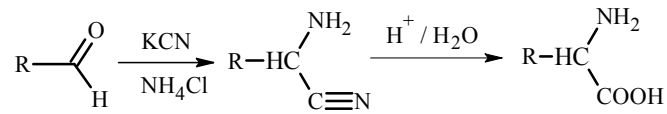
Modern preparatif organik kimyada çok bileşenli reaksiyonlar uygun özelliklerine ve çok çeşitli bileşiklerin sentezine olanak sağlamasına rağmen son elli yıl içerisinde çok az ilgi görmüştür. Bununla beraber son on yıl içerisinde biyolojik araştırma verilerinin derlenmesi sonucu ilaç keşfi için bu tip reaksiyonların önemi daha iyi anlaşılmıştır. Bunun üzerine akademik ve endüstriyel araştırmacılar bu yöntemleri kullanarak heterosiklik, terepatik önemi olan bileşiklerin sentezine odaklanmışlar ve bu yöntemlerle sentez ettikleri bileşikler ile ilgili olarak yapı aktivite bağlantı (SAR) çalışmalarını da birlikte gerçekleştirmişlerdir [93]. Bu nedenle biz de çalışmalarımızda bu tür reaksiyonlara yöneldik.

1.2.1. Bazı Çok Bileşenli Reaksiyonlar

1850'li yıllardan günümüze kadar çok sayıda çok bileşenli reaksiyonlar geliştirilmiştir. Çeşitli kaynaklar araştırılarak en çok karşılaştığımız çok bileşenli reaksiyonlar hakkında kısaca aşağıda bilgi verilmektedir [94,95].

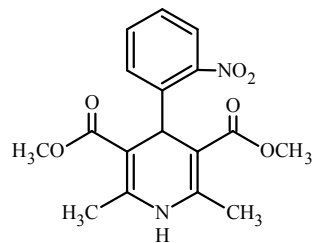
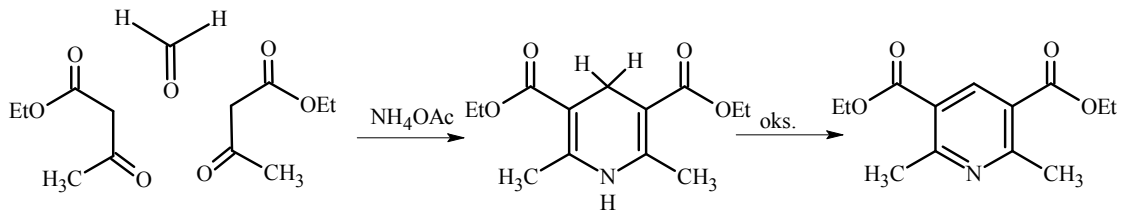
1.2.1.1. Strecker Sentezi

1850 yılında A.Strecker tarafından gerçekleştirilen aminoasit sentezine yönelik bir reaksiyondur. Bir aldehit bileşiğinin potasyum siyanür varlığında amonyum klorür ile tek kapta kondenzasyonu sonucu α -amino nitril bileşiği oluşur. Bu bileşiğin hidrolizi neticesinde aminoasit bileşiği elde edilir.

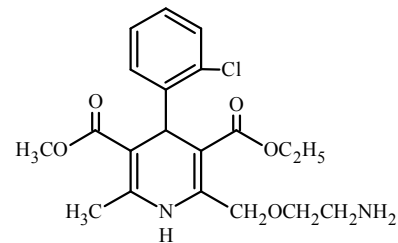


1.2.1.2. Hantzsch Piridin Sentezi

1882 yılında A. Hantzsch tarafından bir mol aldehit ile 2 mol β -ketoesterin amonyum asetat eşliğinde tepkimesi sonucu 1,4-dihidropiridin bileşikleri sentez edilmiştir. 1,4-dihidropiridin bileşikleri reaksiyon ortamında kolaylıkla oksidasyona uğrayarak piridin türevi bileşikler elde edilirler. Aşağıda verilen 1,4-dihidropiridin dikarboksilat türevi olan nifedipin, amlodipin gibi maddeler ticari olarak ilaç şeklinde kullanılmaktadır.



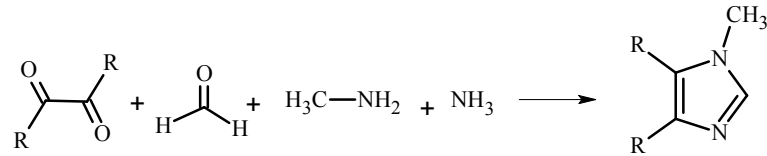
Nifedipin



Amlodipin

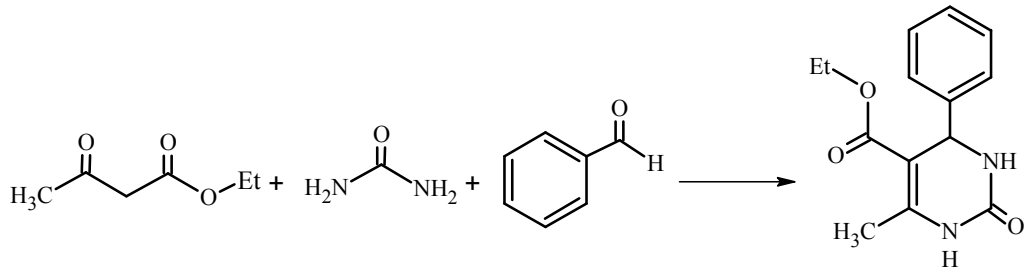
1.2.1.3. Radziszewski İmidazol Sentezi

Radziszewski reaksiyonunda α -diketon bileşiklerinin amonyak veya ürotropin beraberinde aldehit ve aminlerle reaksiyonu sonucu imidazol bileşikleri oluşur.



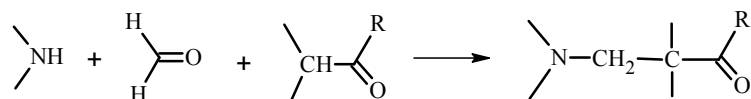
1.2.1.4. Biginelli Reaksiyonu

P. Biginelli tarafından 1891 yılında gerçekleştirilen reaksiyonla, etil asetoasetat, aldehit ve üre, Lewis asitleri katalizörlüğünde etkileştirilerek dihidropirimidinon bileşikleri sentez edilmiştir. Dihidro-2-pirimidon bileşikleri günümüzde antihipertansif ilaç olarak kullanılmaktadır.



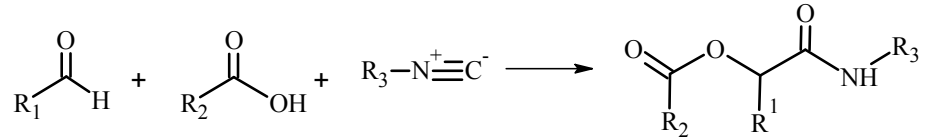
1.2.1.5. Mannich Reaksiyonu

Mannich reaksiyonu, aktif hidrojenli karbonil bileşiklerinin formaldehit ve primer veya sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu β -amino karbonil bileşiklerinin sentez edildiği reaksiyon olarak bilinir. Mannich Reaksiyonu peptit, nükleotit, antibiyotik ve alkaloid gibi doğal bileşiklerin sentezinde oldukça sık kullanılmaktadır. Örneğin rolitetrasiklin, fluoksetin, tolmetin sentezlerinde bu reaksiyon kullanılmıştır.



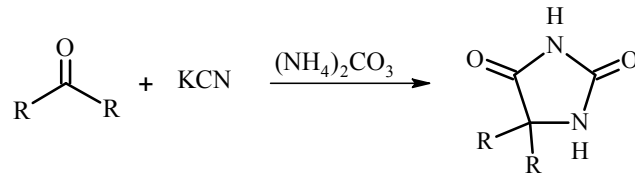
1.2.1.6. Passerini Reaksiyonu

1921 yılında M. Passerini, α -açiloksi amit bileşiklerinin sentezini izonitril, aldehit ve karboksilli asit bileşiklerinin etkileşimiyle uygulamıştır.



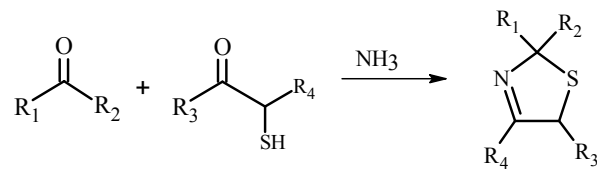
1.2.1.7. Bucherer-Bergs Reaksiyonu

Karbonil veya siyanhidrin bileşiklerinin amonyum karbonat ve potasyum siyanür ile etkileşimi sonucu hidantoin bileşiklerinin sentez edildiği reaksiyondur.



1.2.1.8. Asinger Reaksiyonu

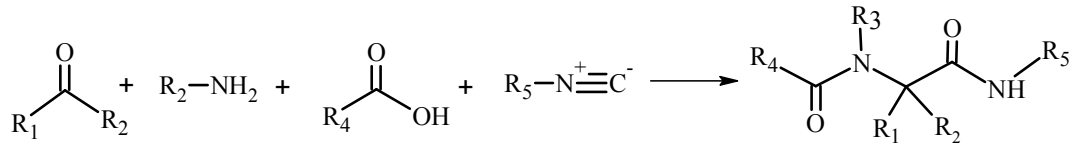
α -Halokarbonil bileşikleri sodyum hidrojen sülfid ile tiyol bileşiklerini verir. 1958 yılında Asinger, bu tiyol bileşiklerinin karbonil grubu ihtiva eden bileşiklerle amonyak beraberinde reaksiyonu sonucu tiyazolin bileşiklerini oluşturmuştur.



1.2.1.9. Ugi Reaksiyonu

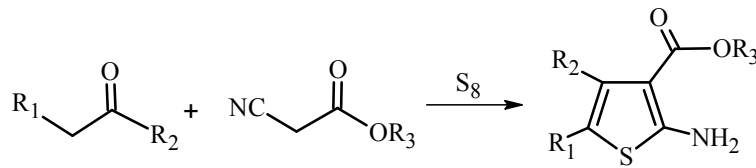
1962 yılında I. K. Ugi tarafından yapılan bir çalışmada dört bileşen tek bir kapta reaksiyona sokularak bis amit türevleri elde edilmiştir. Reaksiyonda karbonil

bileşiklerinin yanı sıra amin, izonitril ve karboksilli asit kullanılmıştır. Ugi reaksiyonu ekzotermik bir reaksiyon olup izonitril bileşiğinin ilave edilmesiyle birkaç dakika içerisinde tamamlanmaktadır. DMF gibi polar aprotik çözücülerde yüksek derişimlerde çalışıldığında yüksek verimler elde edilmektedir.



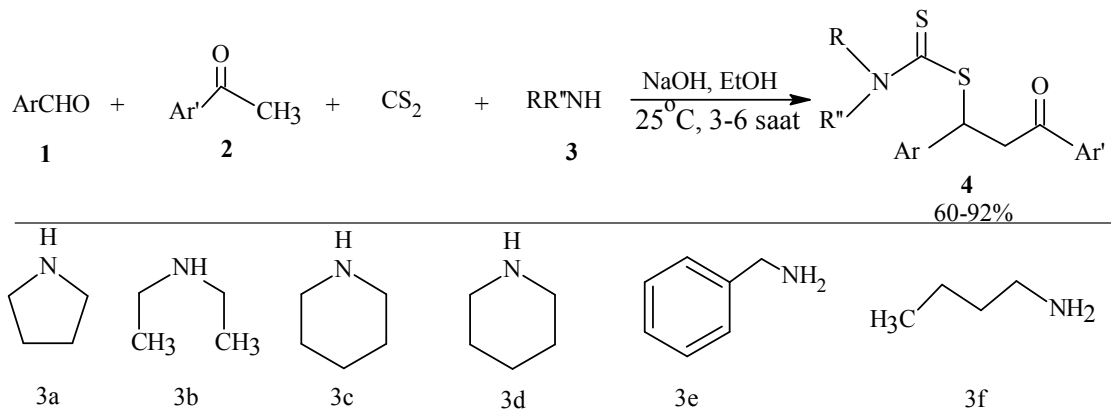
1.2.1.10. Gewald Reaksiyonu

K. Gewald reaksiyonu 1966 yılında, aktif metilen grubu içeren ketonların α -siyano esterlerin elementel kükürt varlığında kondenzasyonu sonucu polisüstitüe 2-amino tiyofen bileşiklerinin elde edildiği reaksiyondur.

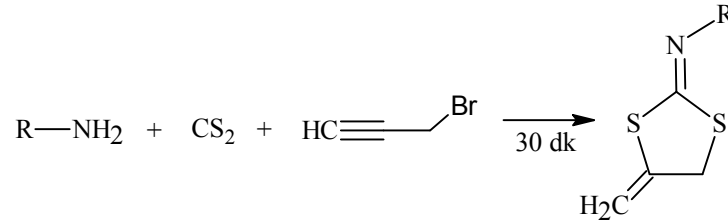


1.2.2. Son Yıllarda Amin ve CS₂ ile Çalışılan Çok Bileşenli Reaksiyonlar

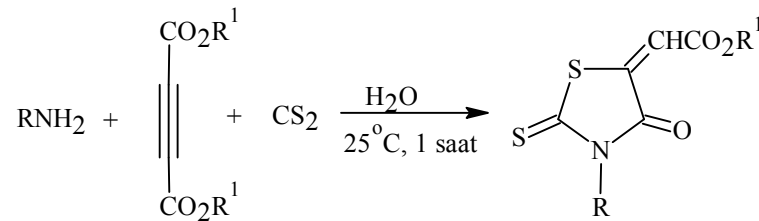
Dört bileşenli reaksiyon tipinde aldehit, keton, CS₂ ve çeşitli aminlerin tepkimesi sonucu ditiyokarbamatlar yüksek verimle elde edilmiştir [89,96].



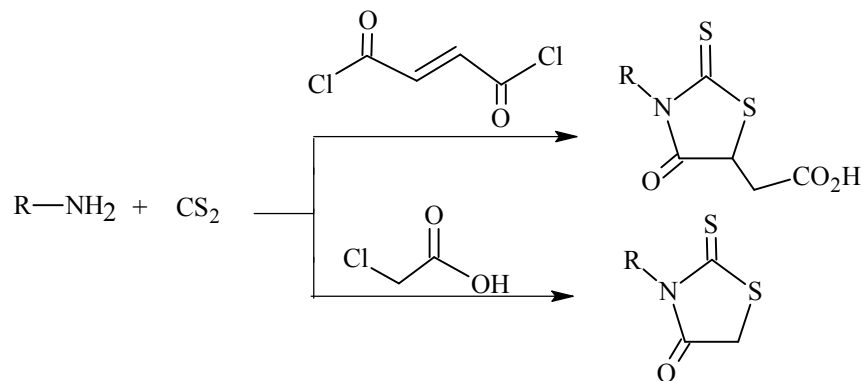
Primer aminlerin, CS₂ ve asetilen türevi olan propargil bromür ile çözücüsüz ortamda reaksiyonunda 1,3-ditiyolan türevi halkalı bileşikler elde edilmektedir [97].



Sulu ortamda, oda sıcaklığında dimetil asetilen dikarboksilat (DMAD) gibi ester grubu taşıyan asetilenler ile reaksiyonlar yapıldığında ise rodanin türevi siklik ürünler ele geçmektedir [98].

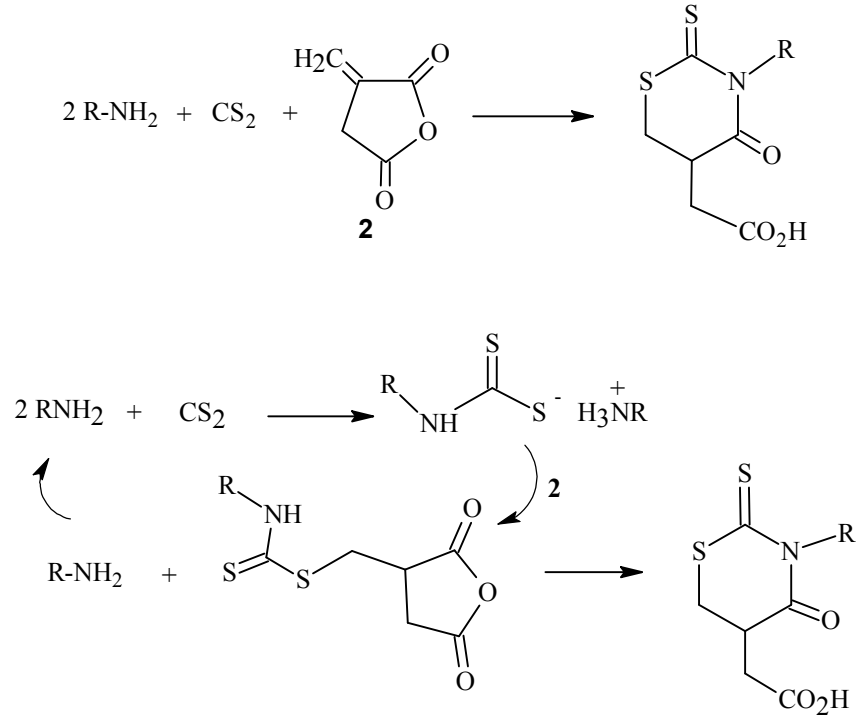


CS₂, amin, ve fumaril klorür/klorasetikasit kullanıldığında ise yine 5 üyeli halkalı rodanin türevleri elde edilmiştir [99, 100].

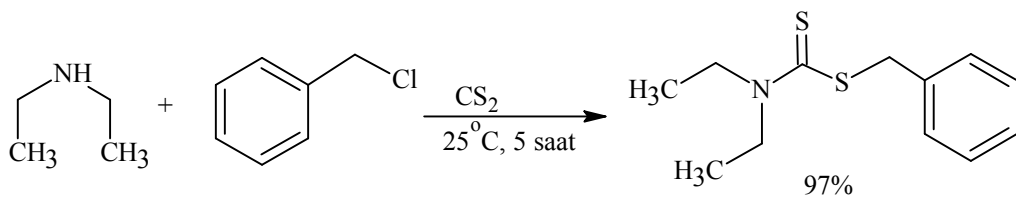


Primer aminlerin, CS₂ eşliğindeki reaksiyonunda α,β -doymamış bileşikler kullanıldığında da 1,3-tiazinan türevi bileşikler elde edilmektedir. Reaksiyonda ditiyokarbamik asidin itakonik anhidrite atak etmesiyle asiklik ditiyokarbamat ara ürünü

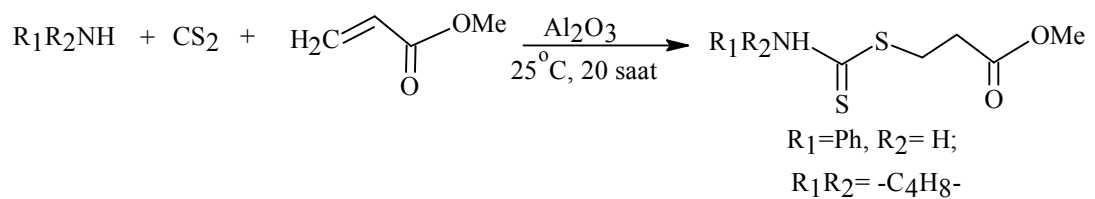
oluşmakta, sonra bu geçiş hali üzerinden halkalaşma meydana gelerek 6 üyeli 1,3-tiazinan türevi oluşmaktadır [101].



Oda sıcaklığında alkil halojenür kullanarak yapılan reaksiyonda ise *S*-alkil ditiyokarbamatlar ele geçmiştir [102].



α,β -Doymamış bileşiklere, Michael katılması ile bazik Al_2O_3 katalizörlüğünde oda sıcaklığında düz zincirli ditiyokarbamik esterler elde edilmiştir [103].



2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Laboratuarda deneylerimizde kullanılan başlıca kimyasal maddeler, Merck, Aldrich, Fluka ve Sigma gibi firmalardan ithal edilen özel reaktifler olup, analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamı olarak ve saflaştırma işlemlerinde yerli üreticilerden temin edilen benzen, toluen, etil alkol, v.b. organik çözücüler ise laboratuvarımızda çeşitli işlemlerle saflaştırılarak kullanılmıştır.

2.2. Deneylerde Faydalanılan Araç ve Cihazlar

Deneyler sırasında kullanılan araç ve cihazlar aşağıdaki sıralamada görülmektedir. Bunlardan gerektiği yerlerde yararlanılmıştır.

- Heildoph Marka Döner Buharlaştırıcı,
- Isıtıcıli Manyetik Karıştırıcı,
- LECO-932 CHNS-O ve LECO/TruSpec Micro Elementel Analiz Cihazları,
- Shimadzu FT-IR 8400 Fourier Transform Infrared Spektrometresi,
- Bruker 40, 100, 160 ve 400 MHz NMR Spektrometreleri,
- Electrothermal 9200 Model Erime Noktası Cihazı,
- Nüve Marka FN 500 Model Etüv (300 °C),
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Cihazı ve Lambası (254/366 nm),
- DC Alufolien Kiesegel 60 F 254 Merck TLC Levhaları.

2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar

Kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler, bilindiği gibi; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en uygun reaksiyon şartları belirlenmiştir. Genelde bütün reaksiyonlar, organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre, kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin kaynatılmasıyla veya oda şartlarında, yukarıda belirtilen parametreler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip ve kontrol edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; elementel analiz, IR ve NMR spektrofotometrelerinden faydalanılmıştır. Bilindiği gibi, IR spektroskopisi tekniği yardımıyla bağlarının titreşim frekansları IR bölgede olan organik bileşiklerin fonksiyonel grupları belirlenir ve yapıları hakkında bazı ön bilgiler elde edilir. Bazı katı ve sıvı maddelerin infrared spektrumları kırılma indisi yüksek bir malzeme içinde ışığın tam yansımından yararlanılarak elde edilebilir. Bu uygulamada genellikle talyum bromür/talyum iyodürün bir karışık kristali veya germanyum ve çinko selenür levhalar kullanılır. İncelenecek örnek bu malzeme ile dıştan temas halindedir. Bu olayda ışık ara yüzeyden tam yansırken içinde örnek bulunan tarafa birkaç μm kadar girmekte ve kristale yeniden geri dönüp yoluna devam etmektedir. Örnekle ışığın etkileştiği her ara yüzey bölgesinde absorpsiyon olanağı doğmakta ve böylece örneğin infrared spektrumu elde edilmektedir. Bu yöntemle iç yansıma spektroskopisi (IRS) veya azalan tam yansıma spektroskopisi (ATR) adı verilir [104-106]. Bu çalışmada FT-IR spektrumları araştırma laboratuvarımızda ATR tekniği ile alındı.

ATR spektrumları alışılmış absorpsiyon spektrumlarına benzerler, ama onların tam aynısı değildirler. Genel olarak aynı pikler gözleendiği halde, bu piklerin bağlı şiddetleri farklıdır. Absorbans, gelme açısına bağlı olduğu halde numunenin kalınlığına bağlı değildir. Çünkü ışın numune içine doğru sadece birkaç mikrometrelik yol alır. Toplam azaltılmış yansıma spektroskopisinin absorpsiyon spektrumlarına başlıca üstünlüğü; oldukça az emekle, çok çeşitli numune tiplerine uygulanabilmesidir. İplikler, pamuk

lifler, bezler ve yapay lifler yoğun bir kristal üzerine preslenerek incelenebilir. Pasta, toz veya süspansiyon halindeki numuneler de benzer bir kristal kullanılarak incelenebilir. Sıvı numuneler için ATR kristali sıvıya batırılarak spektrum alınır. Toplam azaltılmış yansıma spektroskopisi polimerler, kauçuk ve diğer benzeri katılar gibi birçok maddeye uygulanmaktadır [107]. Alınan spektrumların değerlendirilmesinde, IR korelasyon tabloları ve bazı yardımcı kitaplardan yararlanılmıştır [108-110].

Nükleer manyetik rezonans (NMR) ise atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerine bağlı bir spektroskopik yöntemdir. Manyetik alanda çekirdeklerin belirli radyofrekans (RF) ışınlarını absorpsiyonuyla spin dönme enerji seviyeleri uyarılmalarının ölçümüne dayanır. En yaygın kullanılan çekirdekler ^1H ve ^{13}C 'dür, ancak ^{15}N , ^{31}P gibi başka elementlerin de bazı izotopları NMR ile gözlemlenebilir. NMR spektroskopisi yardımıyla molekülde bulunan hidrojen ve karbon atomlarının türü, komşu olduğu gruplar ve sayıları hakkında kesin bilgiler edinilebilir. CDCl_3 ve d_6 -DMSO'te çözümlenerek alınan ^1H - ve ^{13}C -, spektrumlarının yorumu NMR korelasyon tabloları, literatür bilgileri, bazı yardımcı kitaplar ve bilgisayar programlarından yararlanılarak yapılmıştır [107,111-113].

Elementel analizlerin bazıları Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, diğer bazıları ve NMR analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (ERÜ TAUM), IR analizleri Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde yapılmıştır.

3. BÖLÜM

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Deneysel Çalışmalara Giriş

Heterosiklik bileşikler biyolojik, farmakolojik ve endüstriyel etkileri nedeniyle sentez kimyasında oldukça önemli bir yere sahiptirler. Bu nedenle son yıllarda, bu tür bileşiklerin sentezlenmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Literatür incelemeleri sonucunda, pirimidin türevi bileşiklerin, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-hipertansiv ve nöroleptik gibi biyolojik aktiviteler gösterdikleri, ayrıca; kanser ve diabetik ilaçların üretiminde de aktif ilaç hammaddesi olarak da kullanıldıkları belirtilmektedir [114-116]. Bu nedenle ki, çalışmamızda biyolojik ve farmakolojik etki gösterebileceğini düşündüğümüz yeni pirimidin türevlerinin sentezi planlanmıştır.

Preparatif organik sentez ve spektroskopik analiz ağırlıklı çalışmalarımız üç basamak halinde gerçekleştirilmiş olup çalışmanın ilk adımını 2,3-furandion bileşiklerinin sentezlenmesi oluşturmaktadır. Elde edilen bu bileşiklerin; 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion (1), 4-(4-metilbenzoil)-5-(4-metilfenil)-2,3-furandion (2) ve 4-(4-metoksibenzoil)-5-(4-metoksifenil)-2,3-furandion (3)'un önce çeşitli karbazon türevleriyle kondenzasyon reaksiyonları yapılmış, pirimidin-2-on/-tiyon türevi bileşikler sentez edilmiştir. Ardından bu bileşikler hidroliz edilerek 1-amino pirimidin-2-on/-tiyon türevlerinin (P1A-P5A) sentezi yapılmıştır. Elde edilen bu amin türevlerinin indol ve çeşitli aldehitlerle çok bileşenli (multi komponent, 3'lü) reaksiyonları incelenmiştir.

Ayrıca başlangıç maddesi olan amin türevlerinin (P1A-P5A) CS₂ ve çeşitli alkil halojenürlerle (propargil bromür, dietilkloromalonat) çok bileşenli (multi komponent) reaksiyonları da incelenmiştir.

3.1.1. 2,3-Furandion Bileşiklerinin (1, 2 ve 3) Sentez Çalışmaları

3.1.1.1. 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion (1) Bileşiğinin Sentez Çalışmaları

3.1.1.1.1. Benzalasetofenon Sentezi

Bir 1 litrelik üç boyunlu balona 22 g NaOH konur. Üzerine bir mezürde karıştırılan (200 mL su + 140 mL etil alkol) ilave edilir. Karıştırıcı vasıtasıyla buz üzerinde karıştırılarak çözülür. Sonra damlatma hunisi yardımıyla 51 mL asetofenon yavaş yavaş damlatılır. Bu işlem tamamlandıktan sonra, 46 mL benzaldehit üç boyunlu balon içerisine birden dökülür, 5-6 saat tuz-buz karışımında karıştırılır. Bu esnada sıcaklık -10°C civarında tutulur. Arada 20 mL etanol ilave edilerek, kristallenmenin daha iyi olması sağlanır. Çöken katı madde buzdolabında bir gece bekletilir. Vakumda süzülükten sonra 200 mL su + 140 mL etanol karışımı ile yıkanır. İyice yıkanan madde bir petri kabına alınır. Sonra vakum desikatöründe, P_2O_5 üzerinde, iki gece bekletilerek kuruması sağlanır. Elde edilen ürün açık sarı kristaller halindedir. Erime noktası $58-59^{\circ}\text{C}$ dir.

3.1.1.1.2. Benzalasetofenondibromür Sentezi

Tartılan 110 g benzalasetofenon, üç boyunlu balonda 200 mL CCl_4 'de buz-tuz ortamında çözüldükten sonra eşdeğer miktarda brom (27,20 mL) damlatma hunisi vasıtasıyla buzlu ortamda yavaş yavaş damlatılır. Bromlama işlemi, bromun renginin kalıcı olduğu ilk ana kadar, karıştırma işlemi ise brom ilavesi bittikten sonra buz banyosunda bir saat daha sürdürülür. Süzülüp fazla bromun uzaklaştırılması için sıcak etanol ile iyice yıkanır. Petri kabına alınarak vakum desikatöründe, P_2O_5 üzerinde, kurutulur. Ürün 11,80 gramdır (verim: % 70).

3.1.1.1.3. Dibenzoilmetan Sentezi

Benzalasetofenondibromür (90 g) üç boyunlu balona konur ve üzerine 100 mL metanol ilave edilir. Diğer taraftan, şilifli kuru 300 mL'lik erlene, üzerinde CaCl_2 kurutma başlığı bulunan geri soğutucu takılır. Önce 120 mL destile metanol erlen içerisine konur. Sonra küçük parçalar halinde metalik sodyum ilave edilir. 12 g Metalik sodyum

eklendikten sonra oluşmuş olan NaOCH_3 çözeltisi damlatma hunisine alınır ve üç boyunlu balon üzerine yerleştirilir. Balonun diğer açık ucu kapatılır. Damlatma hunisindeki sodyum metoksit (NaOCH_3) yavaş yavaş balona ilave edilirken, sıcaklığın $60-65\text{ }^\circ\text{C}$ olmasına dikkat edilmelidir. Reaksiyon bu sıcaklıkta 1 saat daha sürdürülür. Süre tamamlandığında, ısıtma ve karıştırma işlemine son verilerek, soğuması için bekletilir. Oda sıcaklığında 12 mL derişik HCl ilave edilir ($\text{pH}=1$ olmalı). Sonra 8 mL HCl daha ilave edilir ve ısıtılarak 5 dakika karıştırıldıktan sonra soğutulur ve buzdolabında 1 saat bekletilir. Çökelek vakumlanarak süzülür ve % 50'lik 60 mL soğuk metanol, daha sonra da soğuk saf su ile yıkanır ve metanol ile kristallendirilir. Süzülen ürün vakum desikatöründe, P_2O_5 üzerinde, kurutulur. (1)'in sentezinde oldukça kuru dibenzoilmetan ile çalışılmalıdır. Turuncu kristaller halindeki maddenin erime noktası $77-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'dir.

3.1.1.1.4. 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion (1) Bileşğinin Sentezi

10 g Dibenzoilmetan 300 mL'lik şilifli bir erlene konur. Üzerine 100 mL mutlak eter ilave edilerek çözülür. Sonra, üzerine 4,10 mL okzalil klorür ilave edilir. CaCl_2 kurutma başlığı takılarak laboratuvar sıcaklığında kapalı bir dolapta 2-3 gün bekletilir. Sarı iğnemsî kristaller halinde çöken madde vakumlanarak süzülür ve CCl_4 'den kristallendirilir. Çöken kristal madde vakum desikatöründe, P_2O_5 üzerinde kurutulur. Erime noktası $122\text{ }^\circ\text{C}$ dir.

3.1.1.2. 4-(4-Metilbenzoil)-5-(4-metilfenil)-2,3-furandion (2) Bileşğinin Sentez Basamakları

3.1.1.2.1. 4,4'-Dimetil benzalasetofenon Sentezi

2 Litrelik üç boyunlu balona 22 g (0,55 mol) NaOH konulur ve üzerine 200 mL su + 140 mL etil alkol karışımı ilave edilir ve bir mekanik karıştırıcı vasıtasıyla oda şartlarında karıştırılarak çözülür. Üzerine, damlatma hunisine alınan 67 g (67 mL, 0,50 mol) 4-metil asetofenon damla damla ilave edilir. Bu işlem tamamlanınca 60 g (58,80 mL, 0,50 mol) 4-metilbenzaldehit ilave edilerek karıştırma işlemi 4-5 saat sürdürülür. Reaksiyon balonunda başlangıçta berraklık varken zamanla açık sarı bulanıklık ve

çökme görülür. Bu arada verimin artması ve kristal oluşumunun daha kolay olması için reaksiyon ortamına 20 mL etil alkol ilave edilir. Süre sonunda çöken katı madde on iki saat buzdolabında bekletilip ertesi gün çökelek vakumda süzülür ve 200 mL su + 140 mL etil alkol karışımı ile iyice yıkanır. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Ürün açık sarı kristaller şeklinde olup 116 gramdır (verim: % 98).

3.1.1.2.2. 4,4'-Dimetil Benzalasetofenondibromür Sentezi

11,52 g (0,05 mol) 4,4'-Dimetilbenzalasetofenon üç boyunlu balonda 150 mL CCl_4 içinde tuz-buz ortamında iyice çözüldükten sonra, eşdeğer miktarda 7,80 g (2,50 mL, 0,05 mol) brom, damlatma hunisi vasıtasıyla, sıcaklık $-10\text{ }^\circ\text{C}$ civarında tutularak ve bir mekanik karıştırıcıyla karıştırılarak yavaş yavaş damlatılır. Bromlama işlemi bromun renginin kalıcı olduğu ana kadar devam ettirilir. Karıştırma işlemi, brom ilavesi bittikten sonra aynı sıcaklıkta bir buçuk saat daha sürdürülür. Bu süre sonunda elde edilen ürün vakumlanarak süzülür ve fazla bromun uzaklaştırılması için önce soğuk etil alkolle, daha sonra ılık etil alkolle iyice yıkanır. Böylece ürün turuncu renkten açık sarıya dönüştürülür. Petri kabına alınarak vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Ele geçen ürün 9,23 gramdır (verim: % 60).

3.1.1.2.3. Di-(4-metilbenzoil)metan / [1,3-bis(4-metilfenil) propan-1,3-dion] Sentezi

20 g (0,05 mol) 4,4'-dimetil benzalasetofenondibromür üç boyunlu balona konarak üzerine 50 mL metanol eklenir. Diğer taraftan şilifli kuru bir erlene üzerinde $CaCl_2$ kurutma başlığı bulunan bir geri soğutucu takılır. Bu erlene önce 40 mL destile metanol konur, sonra üzerine küçük parçalar halinde metalik sodyum aralıklı olarak ilave edilir. 2,32 g (0,10 mol) sodyum'un çözünmesi tamamlandıktan sonra oluşan $NaOCH_3$ damlatma hunisine alınıp üç boyunlu balona takılır. Karıştırılan balona damlatma hunisindeki $NaOCH_3$ çözeltisi yavaş yavaş eklenirken, ısıtıcı ayarlanarak sıcaklık $50-60\text{ }^\circ\text{C}$ arasında tutulmaya çalışılır. Bu şekilde bir saat karıştırılarak ısıtıldıktan sonra karıştırma ve ısıtma işlemi kesilip soğumaya bırakılır. Oda şartlarında $pH = 1$ olacak şekilde kontrol edilerek yaklaşık 20 mL derişik HCl ilave edilir. Bundan sonra ısıtmaya başlanılan maddeye karıştırılırken 4 mL daha derişik HCl eklenir. Beş dakika karıştırılan madde buzdolabında bir saat bekletilir. Vakumda süzülükten sonra 50 mL kadar %

50'lik soğuk metanol ve soğuk saf su ile yıkanır. Elde edilen 4,4'-dimetildibenzoilmetan metanolde kristallendirilerek saflaştırılır. Vakumda kurutulur. Erime noktası 122 °C, verim: % 51 dir.

3.1.1.2.4. 4-(4-Metilbenzoil)-5-(4-metilfenil)-2,3-furandion (2) Bileşiğinin Sentezi

1,00 g 4,4'-Dimetildibenzoilmetan yaklaşık 30 mL benzende çözülür. Üzerine 0,40 mL oksalil klorür ilave edilip geri soğutucu altında 50-60 dakika kaynatılır. Bu süre sonunda benzen evaporatörden atılır. Geriye kalan yağimsı ürün üzerine petrol eteri ilave edilip yaklaşık 2 saat karıştırılır ve çöken sarı renkli ürün vakumda süzülür. Erime noktası 127 °C, verim: % 82 dir.

3.1.1.3. 4-(4-Metoksibenzoil)-5-(4-metoksifenil)-2,3-furandion (3) Bileşiğinin Sentez Basamakları

3.1.1.3.1. 4,4'-Dimetoksi benzalasetofenon Sentezi

2 Litrelik üç boyunlu bir balona 40 g NaOH konur ve üzerine 280-290 mL saf su ilave edilir. Bir motorlu/mekanik karıştırıcı vasıtasıyla tuz-buz banyosunda karıştırılarak çözülür. Üzerine, damlatma hunisine alınan 87 g (85,30 mL) destile edilmiş 4-metoksi asetofenon'un 650 mL etil alkoldeki çözeltisi, karıştırılma esnasında, damla damla ilave edilir. Bu işlem tamamlanınca, taze destile edilmiş 78 g (70,24 mL) 4-metoksi benzaldehit üç boyunlu balon içerisine birden dökülür ve 5-6 saat tuz-buz karışımında karıştırılır. Bu esnada sıcaklık -10 °C civarında tutulmalıdır. Reaksiyon balonunda, başlangıçta koyu sarı bir renk varken, karıştırma işleminin ilerleyen saatlerinde açık sarı renkte çökeltme başlar. Bu arada 20 mL etil alkol daha ilave edilerek, kristallenmenin daha iyi ve verimin yüksek olması sağlanır. Süre sonunda çöken katı madde buzdolabında yaklaşık on iki saat bekletilir. Ertesi gün vakumda süzülen çökelek, 200 mL saf su + 150 mL etil alkol karışımıyla iyice yıkanır ve bir petri kabına alınıp vakum desikatöründe, P₂O₅ üzerinde, iki gün bekletilerek kurutulur. Ürün, sarı kristaller halinde olup, verim % 70'dir.

3.1.1.3.2. 4,4'-Dimetoksi benzalasetofenondibromür Sentezi

8,30 g 4,4'-Dimetoksi benzalasetofenon üç boyunlu bir balonda, 150 mL CCl₄ içinde tuz-buz ortamında, iyice çözüldükten sonra, eşdeğer miktardaki 2 mL brom, damlatma hunisi vasıtasıyla, sıcaklık 0 °C civarında tutulmak kaydıyla ve bir mekanik karıştırıcıyla karıştırılarak, yavaş yavaş damlatılır. Bromlama işlemi, damlatılan brom renginin kaybolmadığı zamana kadar devam ettirilir. Karıştırma işlemi ise brom ilavesi bittikten sonra, aynı sıcaklıkta bir buçuk saat daha sürdürülür. Vakumda süzöldükten sonra, fazla bromun uzaklaştırılması için, önce soğuk etil alkolle, daha sonra da ılık etil alkolle iyice yıkanır. Ürün portakal kırmızısı renkten sarıya dönüşür. Petri kabına alınarak vakum desikatöründe, P₂O₅ üzerinde, kurutulur.

3.1.1.3.3. Dianisoilmetan Sentezi

29 g 4,4'-Dimetoksi benzalasetofenondibromür üç boyunlu bir balona konarak üzerine 50 mL metanol ilave edilir. Diğer taraftan, şilifli kuru bir erlene, üzerinde CaCl₂ kurutma başlığı bulunan, bir geri soğutucu takılır. Bu erlene önce 40 mL destile metanol konur ve sonra üzerine küçük parçalar halinde metalik sodyum, aralıklı olarak ilave edilir. 3,50 g Sodyumun çözünmesi tamamlandıktan sonra, oluşmuş olan NaOCH₃ çözeltisi damlatma hunisine alınır ve üç boyunlu balona takılır. Karıştırılan balona, damlatma hunisindeki NaOCH₃ yavaş yavaş ilave edilirken, ısıtıcı ayarlanarak sıcaklığın 50-60 °C'de tutulmasına dikkat edilir. Reaksiyon bu şekilde bir saat karıştırılarak ısıtıldıktan sonra, karıştırma ve ısıtma kesilip, soğumaya bırakılır. Oda şartlarında pH=1 olacak şekilde, kontrol edilerek, yaklaşık 15-20 mL derişik HCl ilave edilir. Bundan sonra ısıtmaya başlanılan maddeye karıştırılırken 4 mL daha derişik HCl, sıcakta eklenir. Beş dakika karıştırılıp bırakılan madde sonra buzdolabında bir saat bekletilir. Vakumda süzöldükten sonra % 50'lik soğuk 50 mL kadar metanol ile yıkanır. Bu işlemin ardından da soğuk destile su ile ayrıca yıkanır. Daha sonra metanolde kristallendirilir ve vakum desikatöründe, P₂O₅ üzerinde, iyice kurutulur. İğnemsî sarı kristaller halinde olan maddenin erime noktası, 117-118 °C'dir.

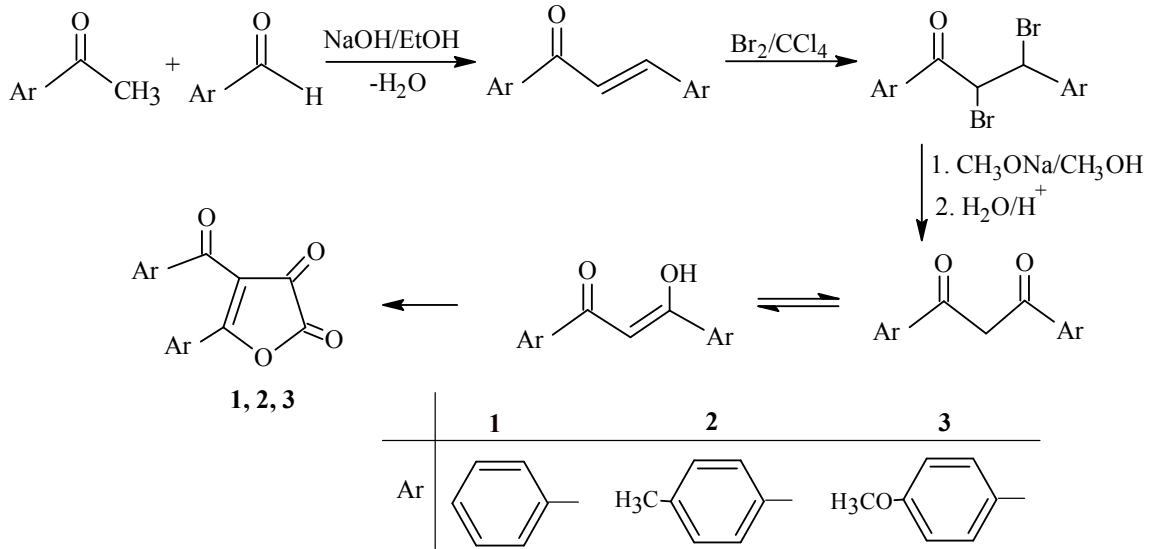
3.1.1.3.4. 4-(4-Metoksibenzoil)-5-(4-metoksifenil)-2,3-furandion (3) Bileşiğinin Sentezi

I. Yöntem

3,00 g Dianisoilmetan 250 mL'lik şilifli kuru bir erlene konur. Üzerine 60 mL mutlak eter eklenerek çözülür. Sonra üzerine 0,90 mL okzalil klorür ilave edilir. Erlene CaCl₂ başlığı takılıp 2-3 gün bir dolapta karanlıkta bekletilir. Kiremit kırmızısı iğnemsî kristaller halinde çöken madde, vakumda süzülür ve kurutulmak üzere P₂O₅ eşliğinde, vakum desikatörüne konur. Erime noktası 155 °C'dir [9].

II. Yöntem

3,00 g Dianisoilmetan 30-40 mL taze destile edilmiş benzende çözülür. Sonra üzerine 0,90 mL okzalil klorür eklenir. Üzerinde CaCl₂ başlığı takılı olan bir ısıtıcıda 1 saat süre ile kaynatılır. Çözücü bir evaporatör yardımıyla atılır. Ele geçen yağimsî ürüne 20 mL mutlak eter dökülür ve bir süre karıştırıldıktan sonra süzülür. Kurutulmak üzere, P₂O₅ eşliğinde, vakum desikatörüne konur.

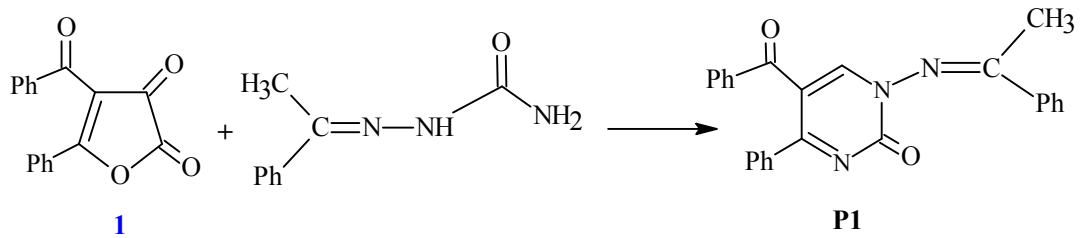


Şekil 3. 1. 2,3-Furandion Bileşiklerinin Genel Sentez Reaksiyonu

3.1.2. *N*-pirimidin Amin Türevi Bileşiklerin Sentezi

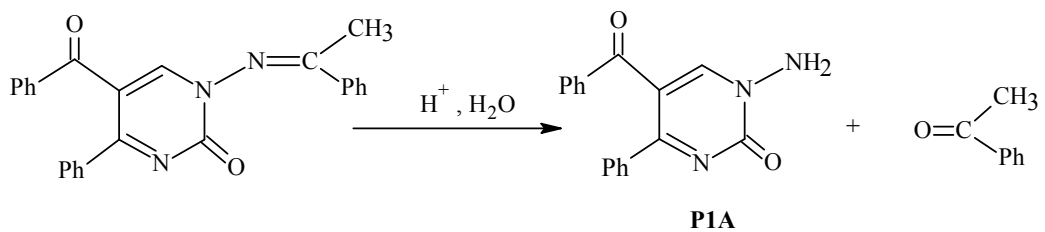
3.1.2.1. **1 Bileşiğinin Asetofenonsemikarbazon ile Reaksiyonu**

0,50 g **1** Bileşiği ile 0,30 g asetofenonsemikarbazon (1:1 mol) susuz toluen içerisinde 45 dakika geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü evaporatörden uçuruldu. Kalan yağmsı madde üzerine dietileter ilave edilerek karıştırıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü ve bütanolde kristallendirildi. İnce tabaka kromatogramıyla (TLC) başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan yeni ürün; 5-Benzoil-4-fenil-1-(metilfenilmetilen-amino)-1*H*-pirimidin-2-on (**P1**) şeklinde isimlendirildi, (E.N.: 195 °C).



3.1.2.2. **P1 Bileşiğinin Asidik Ortamda Hidrolizi**

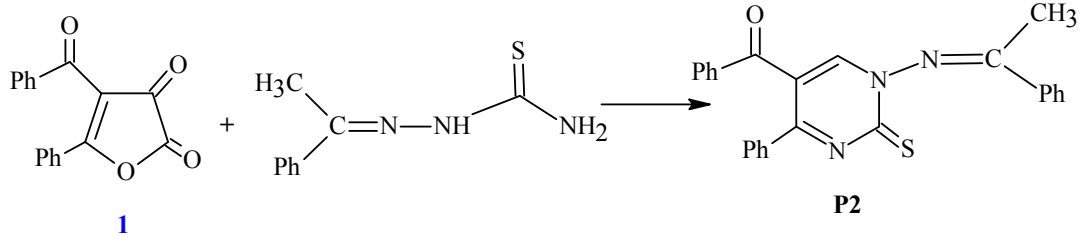
0,50 g **P1** bileşiği geri soğutucu altında bütanolde ısıtılarak çözüldü. 5 mL asetik asit ilave edildi. Bulanma olmayıncaya kadar damla damla yaklaşık 15-16 mL su ilave edilerek 30 dk kaynatıldı. Soğuduktan sonra çöken beyaz renkli ham ürün süzülerek bütanolde kristallendirildi. 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-on (**P1A**) şeklinde isimlendirildi, (E.N.: 205 °C).



3.1.2.3. **1 Bileşiğinin Asetofenontiyosemikarbazon ile Reaksiyonu**

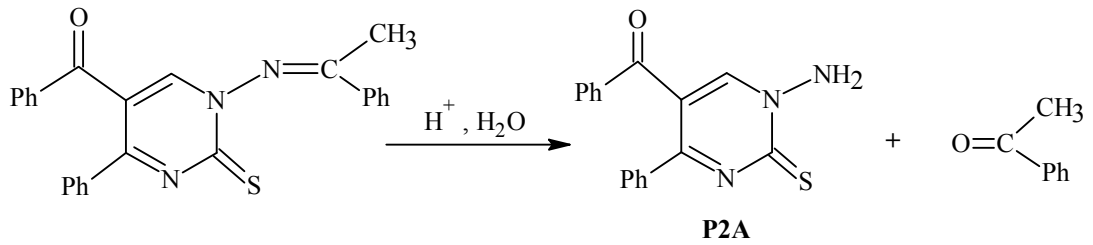
0,50 g **1** bileşiği ile 0,35 g asetofenontiyosemikarbazon susuz benzende bir saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığında yaklaşık 12 saat manyetik karıştırma

sonucunda oluşan sarı çökelek süzüldü ve asetik asitten kristallendirildi. 5-Benzoil-4-fenil-1-(metilfenil-metilen-amino)-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**P2**) şeklinde isimlendirildi, (E.N.: 228 °C).



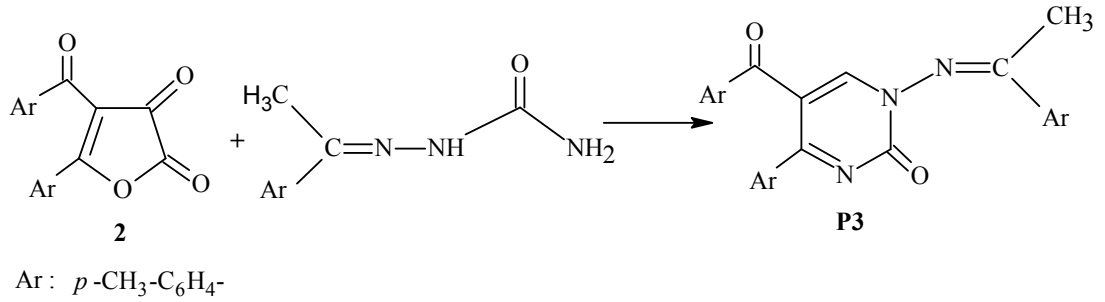
3.1.2.4. P2 Bileşiğinin Asidik Ortamda Hidrolizi

0,50 g **P2**, geri soğutucu düzeneğinde 2 mL asetik asit ilave edilip ısıtılarak çözüldü. Bulanma olmayıncaya kadar damla damla yaklaşık 15-16 mL su ilave edilerek 20 dakika kaynatıldı. Soğuduktan sonra çöken krem renkli ham ürün süzülerek asetik asitten kristallendirildi. 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**P2A**) şeklinde adlandırıldı, (E.N.: 210°C).



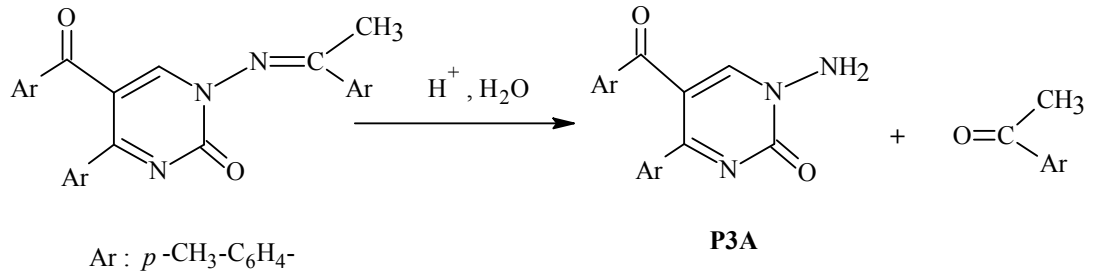
3.1.2.5. 2 Bileşiğinin 4-Metilasetofenonsemikarbazon ile Reaksiyonu

0,50 g **2** Bileşiği ile 0,35 g 4-metilasetofenonsemikarbazon susuz toluen içerisinde 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığında yaklaşık 12 saat sonunda oluşan sarı çökelek süzüldü ve etil alkolden kristallendirildi. 5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1-(4-metilfenilmetil-metilen-amino)-1*H*-pirimidin-2-on (**P3**) şeklinde isimlendirildi, (E.N.: 228°C).



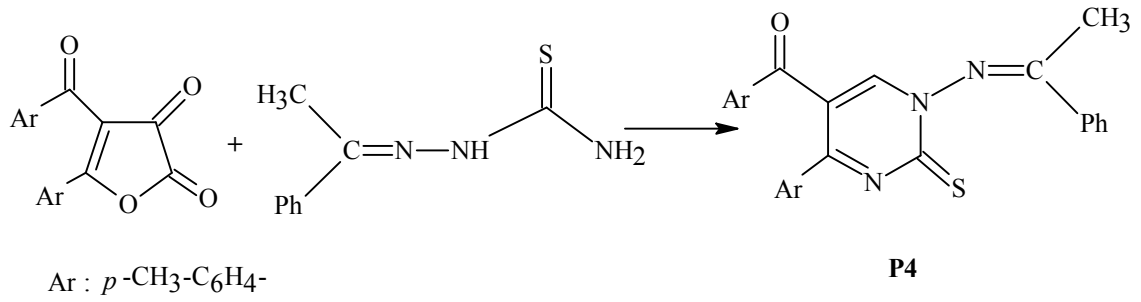
3.1.2.6. P3 Bileşiğinin Asidik Ortamda Hidrolizi

0,50 g **P3**, geri soğutucu düzeneğinde etil alkolde ısıtılarak çözüldü. 3 mL asetik asit ilave edildi. Bulanma olmayıncaya kadar damla damla yaklaşık 15-16 mL su ilave edilerek bir saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra çöken krem renkli ham ürün süzülerek etil alkolde kristallendirildi. 1-Amino-5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1*H*-pirimidin-2-on (**P3A**) şeklinde isimlendirildi, (E.N.:230°C).



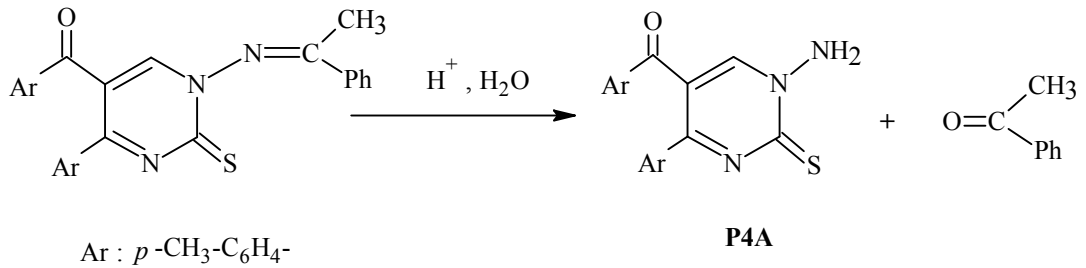
3.1.2.7. 2 Bileşiğinin Asetofenontiyosemikarbazon ile Reaksiyonu

0,50 g **2** Bileşiği ile 0,30 g asetofenontiyosemikarbazon (1:1) mol oranında alınarak taze destile edilmiş benzen içerisinde CaCl₂ kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra benzen evaporatör yardımıyla atıldı. Reaksiyon balonunda kalan ürüne dietileter ilave edildi ve bir süre magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Çöken krem renkli ham ürün süzülüp alındı. Uygun kristallendirme vasıtası olan bütanol ile kristallendirildi. IUPAC adlandırma sistemine göre 1-(fenilmetil-metilenamino)-5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1*H*-pirimidin-2-tiyon(**P4**) şeklinde adlandırıldı, (E.N.: 228°C).



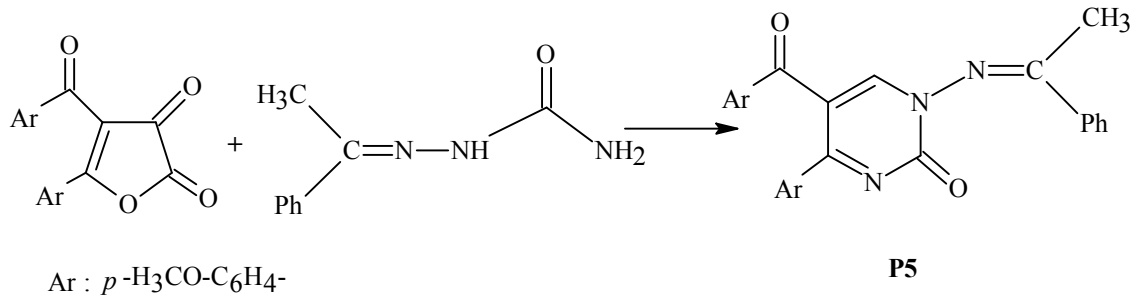
3.1.2.8. P4 Bileşiğinin Asidik Ortamda Hidrolizi

0,50 g **P4**, geri soğutucu düzeneğinde bütanolde ısıtılarak çözüldü, üzerine 3 mL asetik asit ilave edildi. Bulanma olmayıncaya kadar damla damla yaklaşık 15-16 mL su ilave edilerek bir saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra çöken krem renkli ham ürün süzülerek bütanolde kristallendirildi. 1-Amino-5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**P4A**) şeklinde adlandırıldı, (E.N.: 202°C).



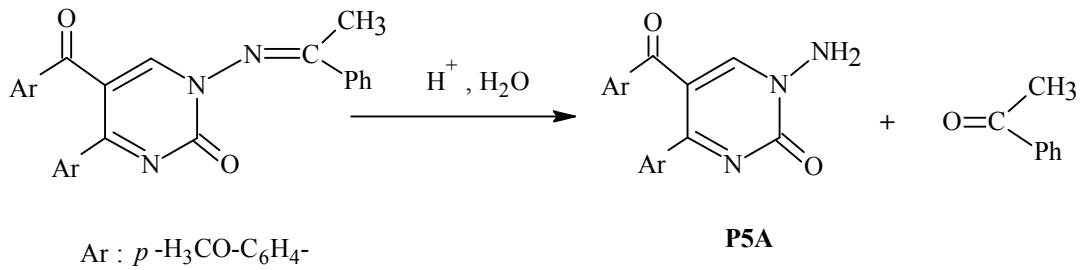
3.1.2.9. 3 Bileşiğinin Asetofenonsemikarbazon ile Reaksiyonu

0,50 g **3** Bileşiği ile 0,30 g asetofenonsemikarbazon (1:1 mol) susuz toluen içerisinde 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü evaporatörden uçuruldu. Kalan yağımsı madde üzerine dietiler ilave edilerek karıştırıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü ve metanolden kristallendirildi. İnce tabaka kromatogramıyla (TLC) başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan yeni ürün; 1-(metilfenilmetilen-amino)-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (**P5**) şeklinde isimlendirildi, (E.N.: 161°C).



3.1.2.10. P5 Bileşiğinin Asidik Ortamda Hidrolizi

0,50 g **P5**, geri soğutucu düzeneğinde etil alkolde ısıtılarak çözüldü. 3 mL asetik asit ilave edildi. Bulanma olmayıncaya kadar damla damla yaklaşık 15-16 mL su ilave edilerek bir saat kaynatıldı. Soğuduktan sonra çöken krem renkli ham ürün süzülerek uygun kristallenme vasıtası olan etil alkolde kristallendirildi. 1-Amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (**P5A**) şeklinde isimlendirildi, (E.N.:184°C).

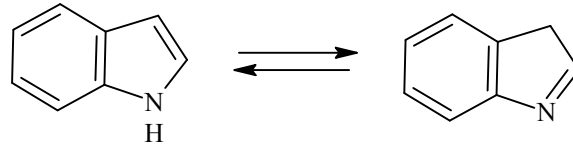


3.2. Gramin Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Yöntem

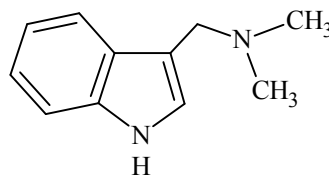
Tek kap (one-pot) reaksiyonu olarak bilinen çok bileşenli reaksiyon türleri günümüzde oldukça popüler hale gelmiştir. Bazı organik bileşiklerin kolay ve hızlı bir şekilde sentez edilmesi nedeniyle bu tip reaksiyonlar oldukça ilgi çekici ve sentetik açıdan önemli reaksiyonlardır. Pek çok çeşidi olan bu reaksiyonlardan birisi de indol ve türevleriyle yapılan reaksiyonlardan elde edilen gramin türevleridir.

İndol halkası taşıdığı terapötik değer nedeniyle medisinal kimya için önemli kondanse halkalardan biridir [115]. İndol azotu süstitüte olsun ya da olmasın, halkanın 3. konumu her zaman reaksiyonlara açık bir durumdadır. Bu konumun bir elektrofil ile

sübstitüsyonu benzenin aromatisasyonunu bozmadan kararlı bir ara ürün oluşmasını sağlar. İndol halkası iki tautomerik formda bulunur. Bunlar daha kararlı olan enamin ve 3*H*-indol ya da imin formlarıdır. İndol halkasındaki 2. ve 3. karbonlar arasında yer alan pi bağı sikloadisyon reaksiyonlarına olanak sağlar. İntramoleküler sikloadisyonlar, intermoleküler olanlara karşı daha kolay oluşur. İndol halkasının bu özelliklerinden faydalanılarak sentezlenen birçok bileşikte antioksidan aktivite gözlenmiştir. İndol halkasının sahip olduğu yüksek rezonans stabilite ve düşük aktivasyon enerjisi serbest radikal reaksiyonlarına karşı bariyer oluşturmaktadır [116].



Son yıllarda, azot ihtiva eden çeşitli heterosiklik bileşikler tıbbi kimya ve tarımsal kimya alanında, geniş biyolojik özellikleri nedeniyle önemli rol almaktadır. Bunlar arasında indol iskeleti birçok araştırmacıda merak uyandırmaktadır. İndol halkası içeren bileşikler; potansiyel antibakteriyel ilaçlar, antikanserler, anti-viral maddeler ve protein kinaz inhibitörlerinin yapısında tespit edilmiştir. Gramine doğal indol alkaloid olarak belirlenmiş ve tıbbi kimya alanında çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır [117].



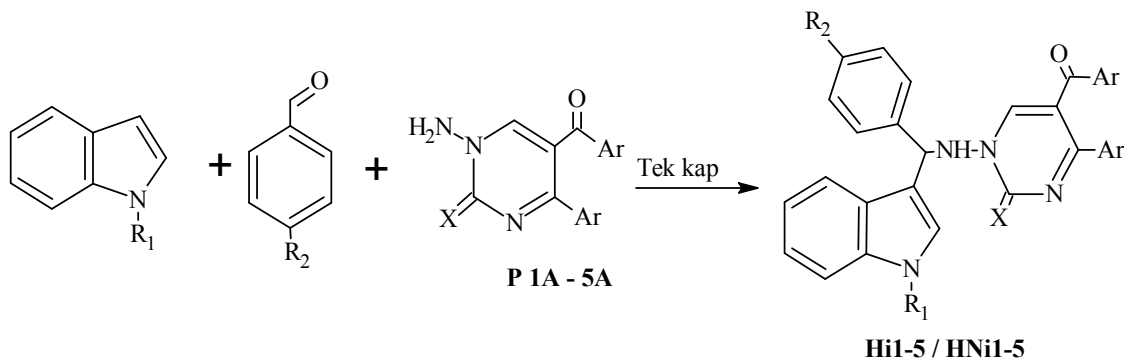
Gramine

Çok bileşenli (multicomponent) reaksiyonlar MCR_S geniş alanda ilaç faaliyetlerinin sentezinde kullanılmış, önemli verimlilik ve ürün çeşitliliği sağlanmıştır. Bu reaksiyonların gelişimi hala organik kimya alanında ve tıbbi alanda önemli bir yere sahiptir [118].

Bu çalışmada, bir dizi uygun yöntem ile yeni işlevli heterosiklik gramine analoglarının sentezi gerçekleştirildi. Aşağıda ana hatlarıyla gramine türevlerinin **Hi1-5/ HNi1-5** hazırlanması için genel bir sentez yöntemi verilmiştir.

Kimyasal reaksiyonların gidişatını belirleyen bilinen, en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, derişim, katalizör, çözücünün cinsi, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreleri göz önüne alarak, defalarca yapılan denemelerle en uygun reaksiyon şartları belirlenmeye çalışılmış ve bir seri reaksiyon denemeleri yapılarak reaksiyon şartları aşağıdaki gibi optimize edilmiştir.

1 mmol **P1A-5A** bileşiği (*N*-pirimidinaminler) üzerine 1 mmol aldehit bileşiği eklenip baget ile karıştırıldı. Reaksiyon balonuna CaCl₂ başlığı takıldı ve 80 °C etüvde 2-4 saat ısıtıldı. TLC ile imin oluşumu kontrol edildi. Süre sonunda reaksiyon balonu etüvden alındı ve oda sıcaklığına soğutuldu. Sonra 2 mmol indol veya türevi bileşik eklenip karıştırıldı, 80-110 °C etüvde 8-24 saat ısıtıldı. TLC ile reaksiyon ortamı kontrol edildi. Ardından ısıtma işlemi durdurularak oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon üzerine yaklaşık 15 mL dietileter eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Üzerine petroleteri eklenerek çöktürüldü ve oluşan ham ürün vakumda süzüldü. DMF/su karışımı ile yıkandı. Gramin türevi yeni bileşiklerin oluşum reaksiyonları aşağıda verilmiştir.



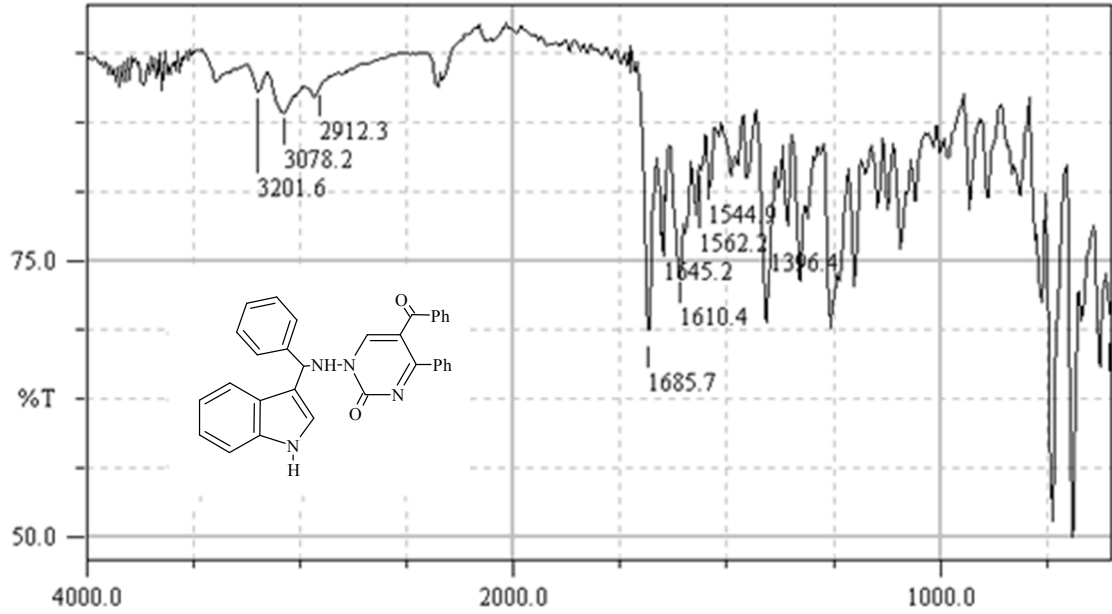
Şekil 3. 2. Gramin türevlerinin genel sentezi

Bileşik Kodu	R ₁	R ₂	Ar	X
Hİ1	-H	-H	-Ph	-O
Hİ2	-H	-H	-Ph	-S
Hİ3	-H	-H	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -	-O
Hİ4	-H	-H	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -	-S
Hİ5	-H	-H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	-O
HNI1	-CH ₃	-H	-Ph	-O
HNI2	-CH ₃	-H	-Ph	-S
HNI3	-CH ₃	-H	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -	-O
HNI4	-CH ₃	-H	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -	-S
HNI5	-CH ₃	-H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	-O
Hİ1-A	-H	-NO ₂	-Ph	-O
HNI1-A	-CH ₃	-NO ₂	-Ph	-O
Hİ5-A	-H	-NO ₂	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	-O
HNI5-A	-CH ₃	-NO ₂	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	-O

3.2.1. P1A Bileşiğinin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu

P1A Bileşiği, benzaldehit ve indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 80 °C de etüvde ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün DMF/su karışımı ile yıkanıp saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**Hİ-1**) olduğu anlaşıldı. 0,35 g (verim: % 70). Erime nok.: 259 °C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-benzoil-1-(*N*-[1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-on (**Hİ-1**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₂H₂₄N₄O₂ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.3’de verilen ATR tekniği ile alınmış **Hİ-1** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3202 cm⁻¹’de görülen pik N-H bağı gerilme titreşimlerine, 3078, 2912 cm⁻¹ ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1686, 1645 cm⁻¹’deki pik ise moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. 1610, 1562, 1545 cm⁻¹ ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir.



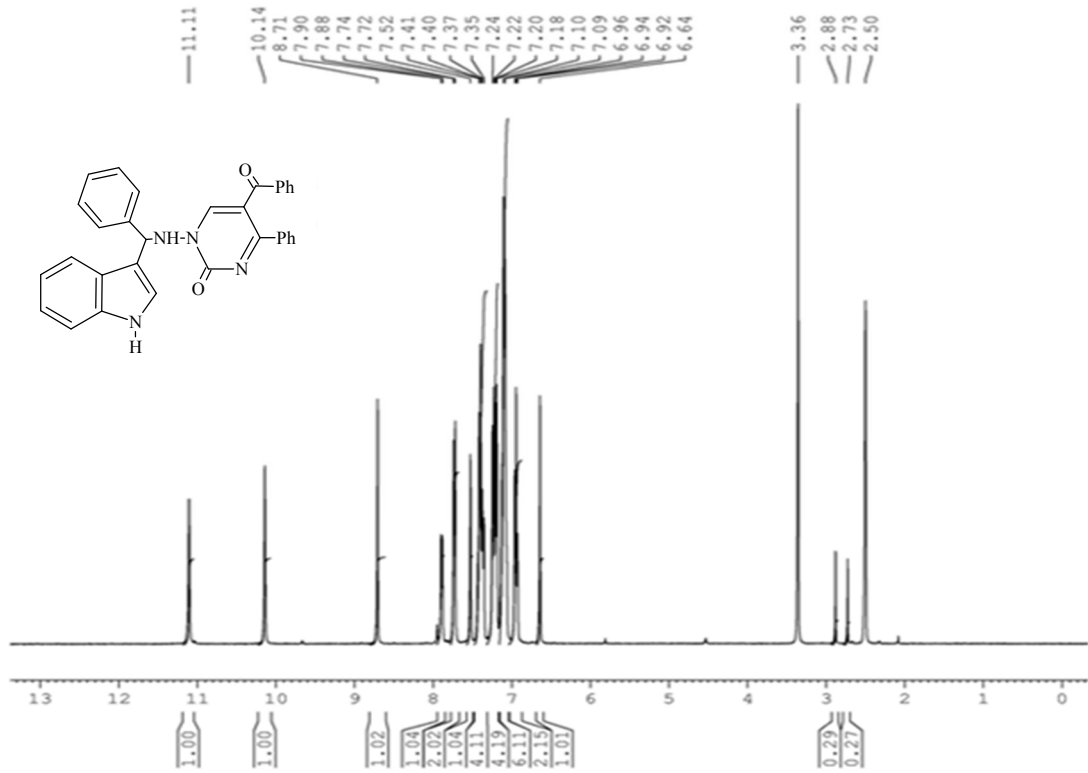
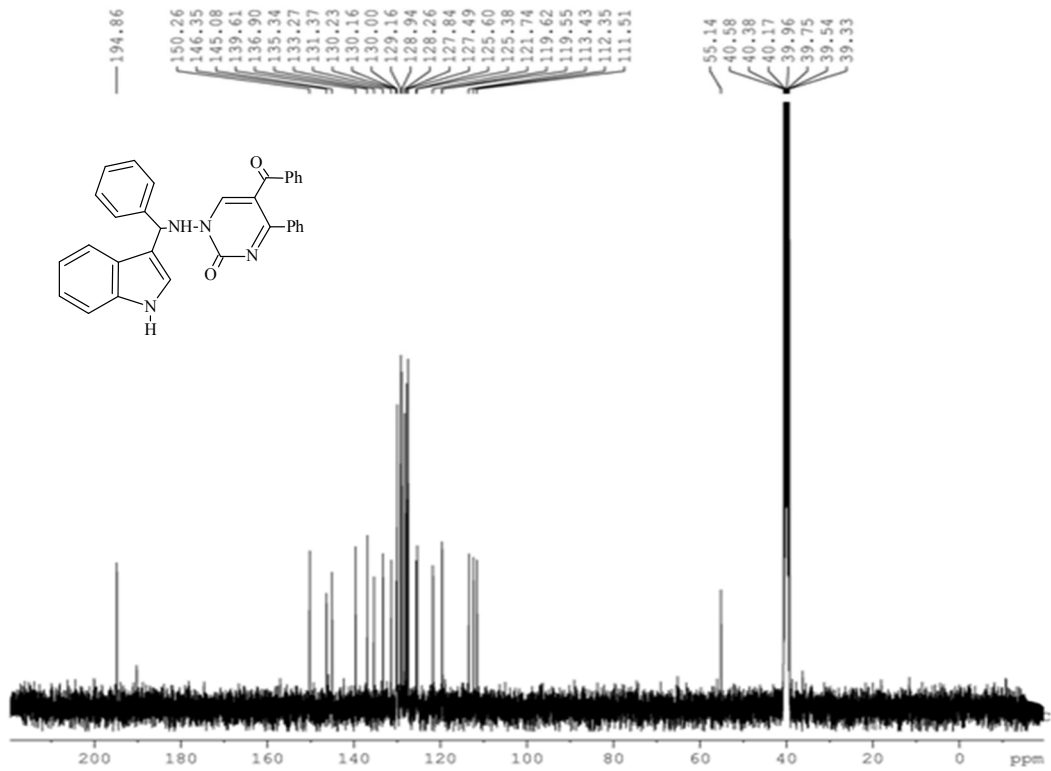
Şekil 3. 3. H1-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.4’de **H1-1** bileşiğinin DMSO’da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Varian 400 MHz spektrofotometresi kullanılarak Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde (ERÜ TAUM) alınmıştır. Spektrumdaki pikler çeşitli NMR tabloları ve ACD-Labs paket programı yardımıyla yorumlanmıştır.

Molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunu incelendiğinde 11.11 ppm ve 10.14 ppm’deki görülen singlet pikler moleküldeki NH protonlarını, 8.71 ppm’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C_6H protonunu, 7.90-6.92 ppm aralığında görülen multipllet pikler aromatik protonları, 6.64 ppm’de görülen singlet pik ise CH protonunu temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisinde.

Kimyasal Kayma:	11.11	10.14	8.71	7.90-6.92	6.64
Proton Sayıları:	1	1	1	20	1

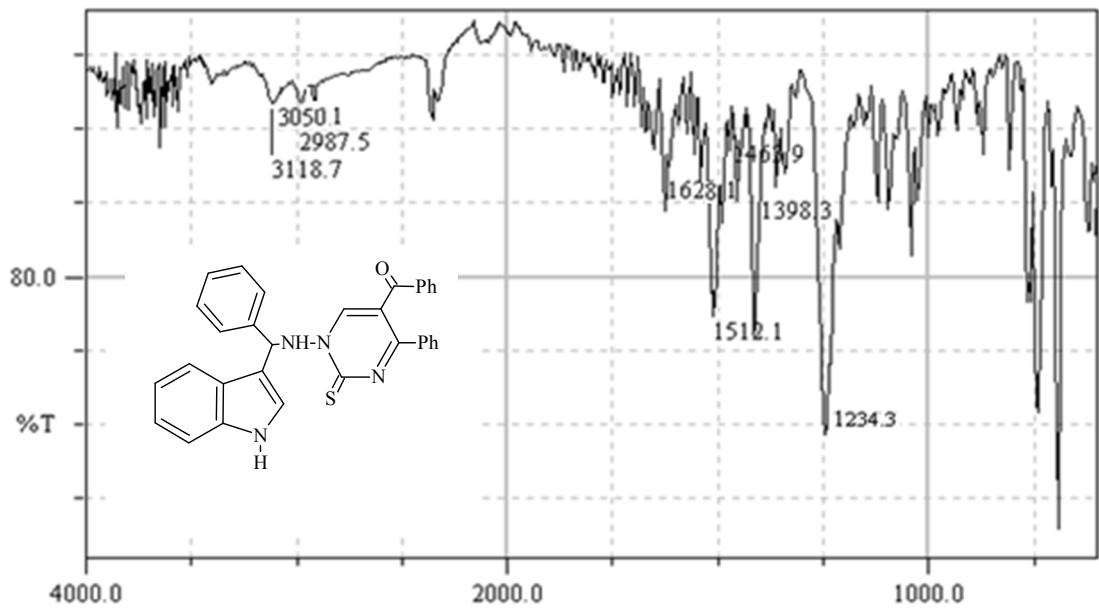
Şekil 3. 4. Hİ-1 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 3. 5. Hİ-1 Bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 3.5’de verilen **Hİ-1** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu, Varian 100 MHz ^{13}C -NMR spektrofotometresi kullanılarak Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde (ERÜ TAUM) alınmıştır. DMSO’te çözülerek alınan **Hİ-1** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır.

Spektrumda 194.86 ppm’de benzoil karbonil karbonu (Ph-C=O), 150.26 ppm’de pirimidin karbonil karbonu (C₂=O), 146.35-111.51 ppm aralığında aromatik ve halka karbonları, 55.14 ppm’de CH karbonu temsil edilmektedir.

3.2.2. P2A Bileşiğinin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu

P2A Bileşiği, benzaldehit ve indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 80 °C de etüvde ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün DMF/su karışımı ile yıkanıp saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**Hİ-2**) olduğu anlaşıldı. 0,34 g (verim: % 66). Erime nok.: 234 °C’dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasını; 5-benzoil-1-(*N*-[1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**Hİ-2**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₂H₂₄N₄OS şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.



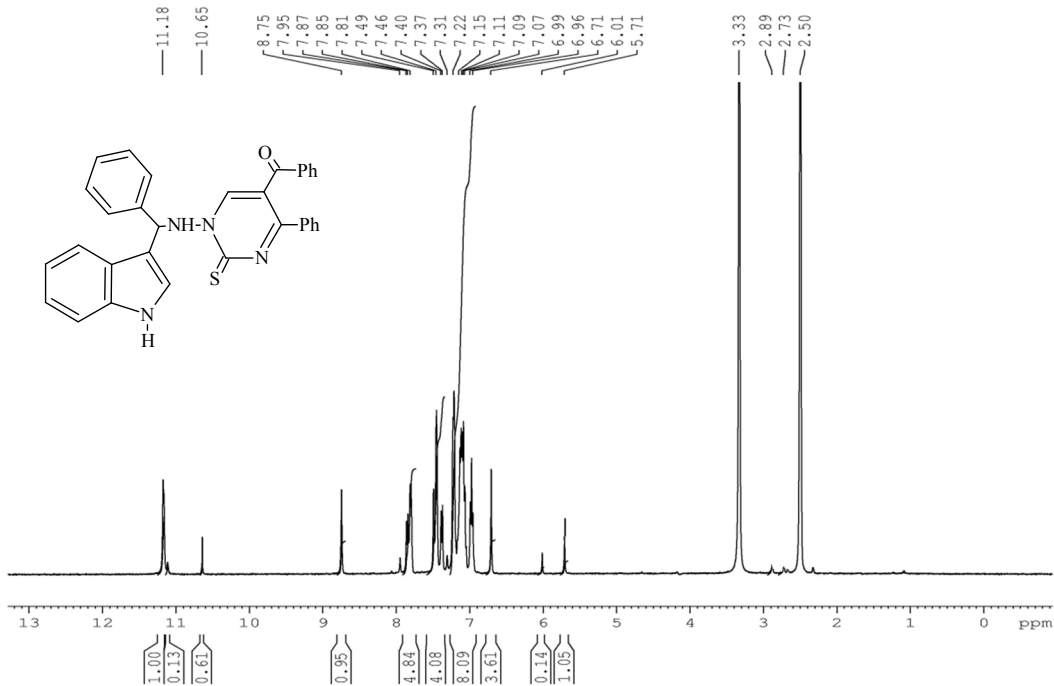
Şekil 3. 6. Hİ-2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.6’de verilen ATR tekniği ile alınmış **Hİ-2** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3119 cm^{-1} ’deki pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3050, 2987 cm^{-1} ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1628 cm^{-1} ’deki pik karbonil grubuna (C=O) ait titreşimlerdir. 1545, 1512, 1464 cm^{-1} ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir. 1234 cm^{-1} ‘de ise tiyokarbonil grubu (C=S) titreşimlerine karşılık olmalıdır.

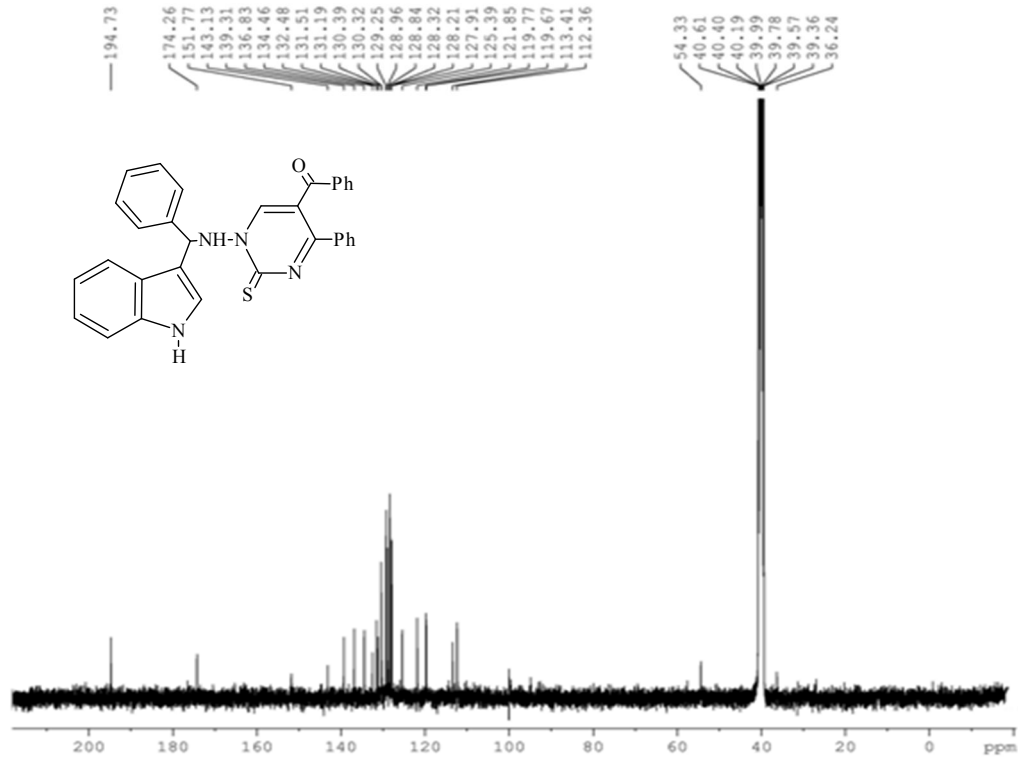
Şekil 3.7’de **Hİ-2** bileşiğinin DMSO’da çözülerek alınan ^1H -NMR spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.18 ve 10.65 ppm’deki singlet pikler moleküldeki NH protonlarını, 8.75 ppm’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 7.95-6.71 ppm aralığında görülen multipl pikler aromatik protonları (m, 20H, ArH), 5.71 ppm’de görülen singlet pik ise CH protonunu temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	11.18	10.65	8.75	7.95-6.71	5.71
Proton Sayıları:	1	1	1	20	1



Şekil 3. 7. Hİ-2 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



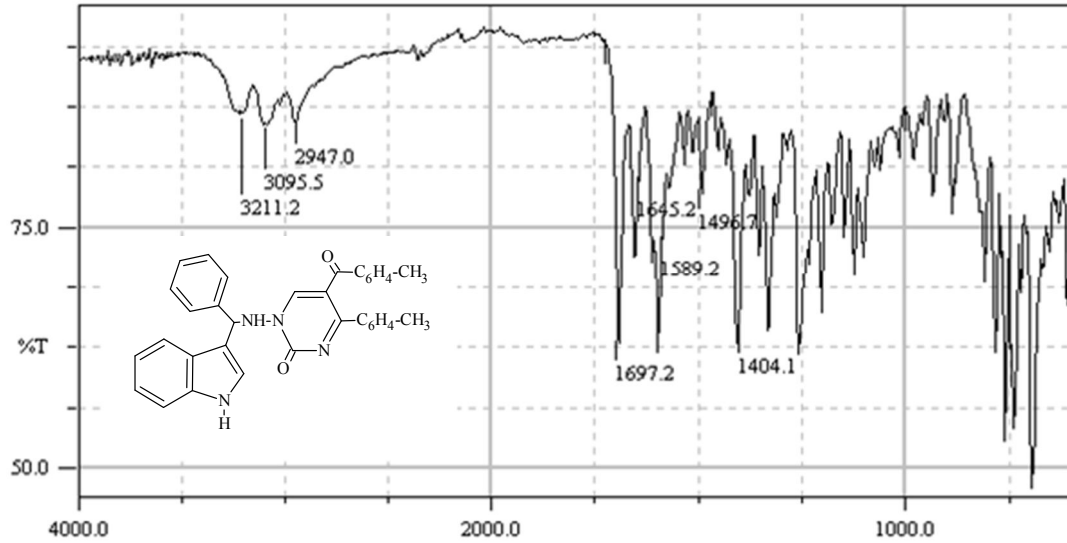
Şekil 3. 8. Hİ-2 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.8’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **Hİ-2** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 194.73 ppm’de benzoil karbonil karbonu (Ph-C=O), 174.26 ppm’de pirimidintiyokarbonil karbonunu (C₂=S), 151.77-112.36 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 54.33 ppm’de CH karbonu temsil edilmektedir.

3.2.3. P3A Bileşiğinin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu

P3A Bileşiği, benzaldehit ve indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 85 °C de etüvde ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün DMF/etanol karışımı ile yıkanıp saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**Hİ-3**) olduğu anlaşıldı. 0,45 g (verim: % 85). Erime nok.: 266 °C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasını; 5-(4-metilbenzoil)-1-(N-[1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metilfenil)-1H-pirimidin-2-on (**Hİ-3**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₄H₂₈N₄O₂ şeklinde olduğu elemental ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.9’de verilen ATR tekniği ile alınmış **Hİ-3** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3211 cm^{-1} ’de görülen pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3096, 2947 cm^{-1} ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1697, 1645 cm^{-1} ’deki pikler moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. 1589-1497 cm^{-1} ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir.

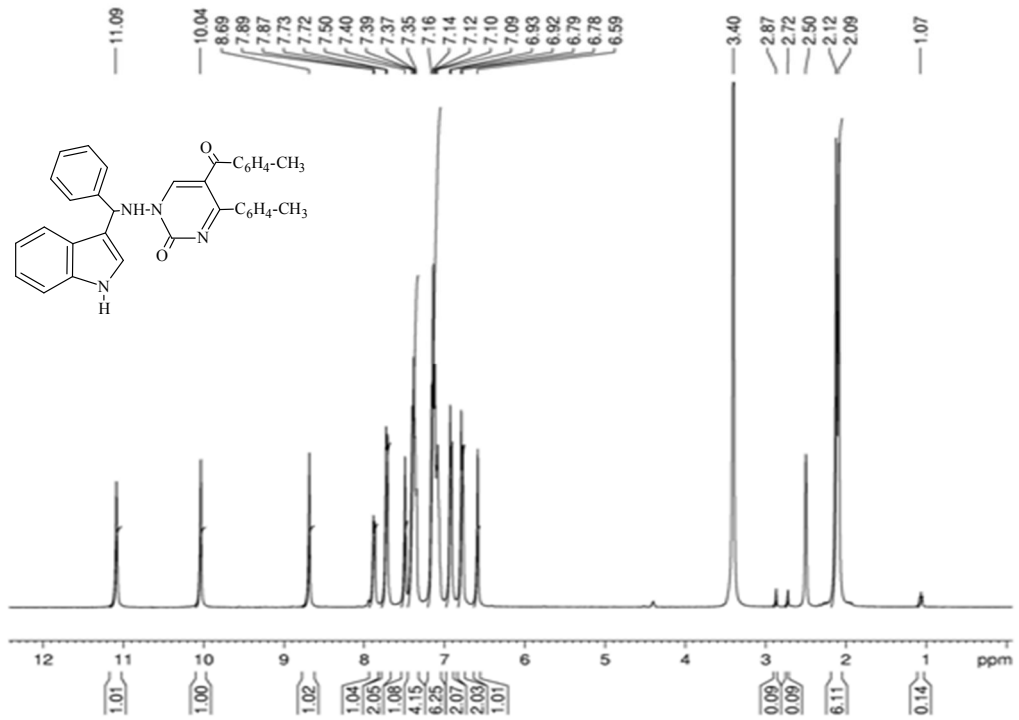
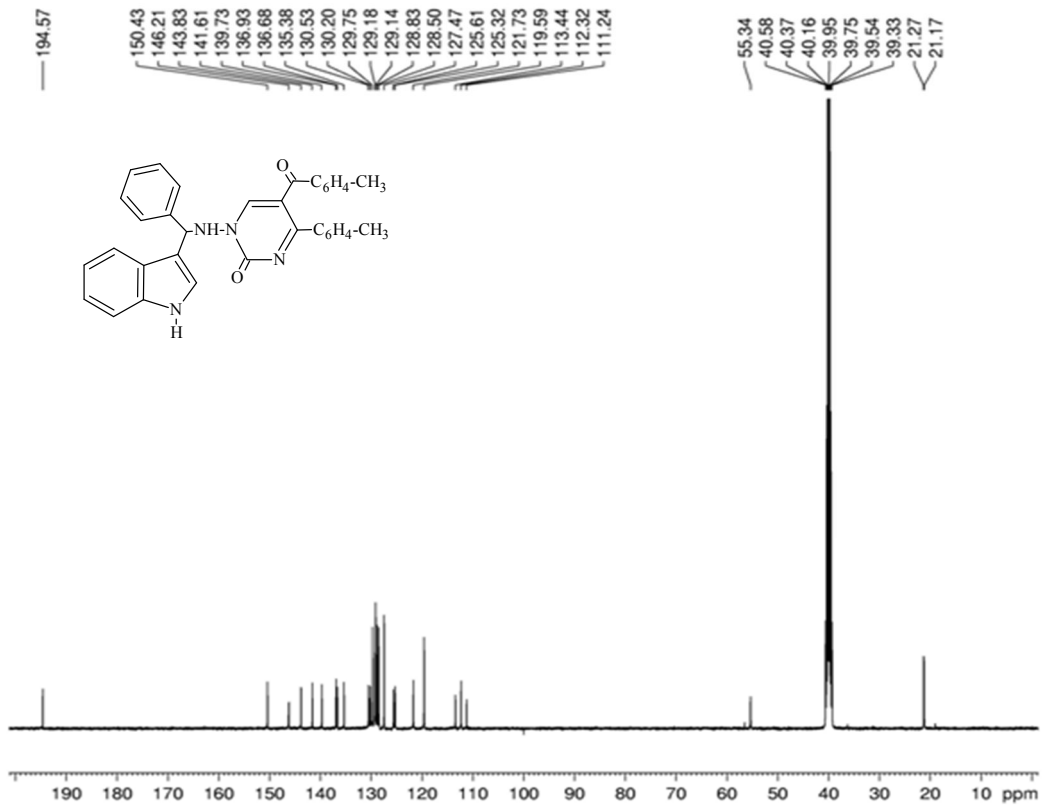


Şekil 3. 9. Hİ-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.10’de **Hİ-3** bileşiğinin DMSO’da çözülerek alınan ^1H -NMR spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.09 ppm ve 10.04 ppm’deki singlet pikler NH protonlarını, 8.69 ppm’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 7.89-6.78 ppm aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları, 6.59 ppm’de görülen singlet pik CH protonunu, 2.12, 2.09 ppm’de görülen iki singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu protonlarını (2 x CH₃C₆H₄) temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

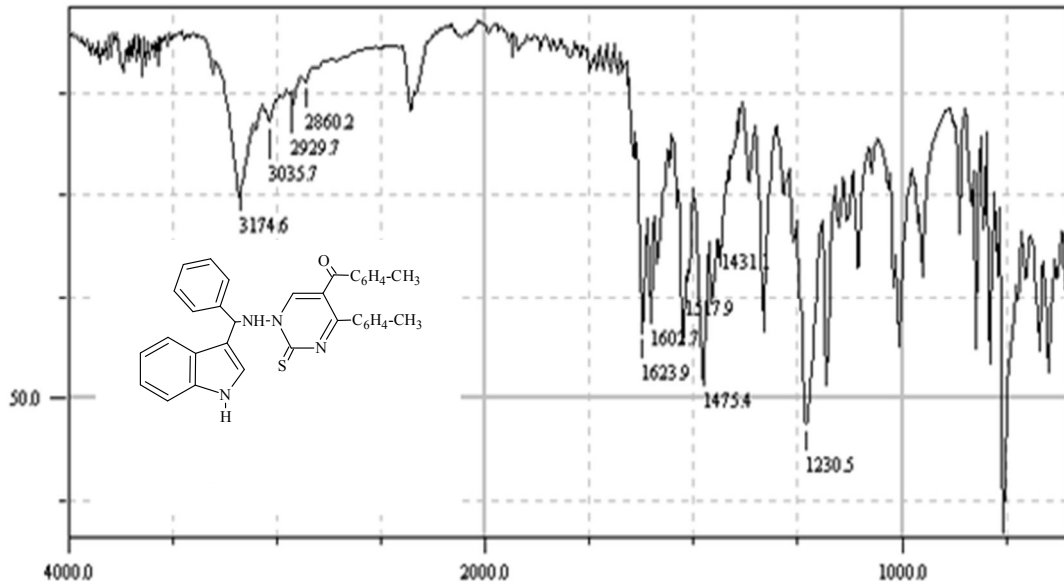
Kimyasal Kayma:	11.09	10.04	8.69	7.89-6.78	6.59	2.12-2.09
Proton Sayıları:	1	1	1	18	1	6

Şekil 3. 10. Hİ-3 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumuŞekil 3. 11. Hİ-3 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.11’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **Hİ-3** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 194.57 ppm’deki pik benzoil karbonil karbonunu (Ph-C=O), 150.43 ppm’de pirimidin karbonil karbonu ($\text{C}_2=\text{O}$), 146.21-111.24 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 55.34 ppm’de CH karbonu, 21.27, 21.17 ppm’de ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu karbonları ($2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) temsil edilmektedir.

3.2.4. P4A Bileşiğinin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu

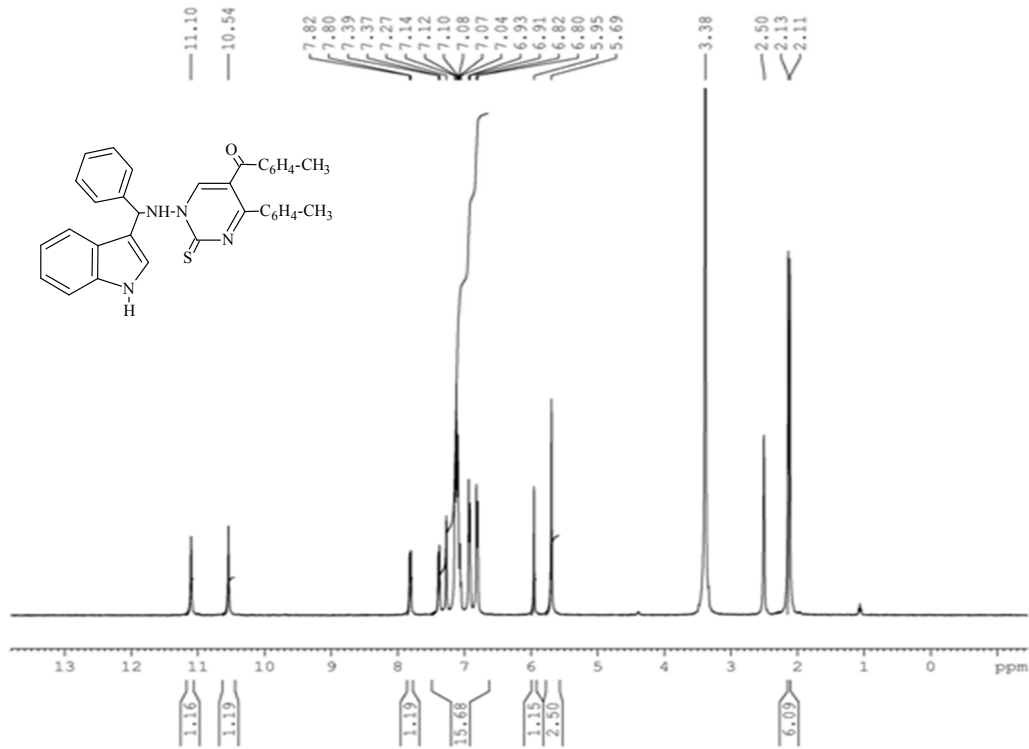
P4A Bileşiği, benzaldehit ve indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 85°C de etüvde ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün DMF/su karışımı ile yıkanıp, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**Hİ-4**) olduğu anlaşıldı. 0,43 g (verim: % 81). Erime nok.: 210°C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-(4-metilbenzoil)-1-(*N*-[1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metilfenil)-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**Hİ-4**) şeklinde ve kapalı formülünün $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.



Şekil 3. 12. Hİ-4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.12’de verilen ATR tekniği ile alınmış **Hİ-4** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3175 cm^{-1} ’deki pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3036 , 2930 , 2860 cm^{-1} ‘de

görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1624 cm^{-1} 'deki pik karbonil grubuna (C=O) ait titreşimlerdir. 1603, 1518, 1475 cm^{-1} 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir. 1230 cm^{-1} 'deki pik ise tiyokarbonil grubu (C=S) titreşimlerine karşılık olmalıdır.

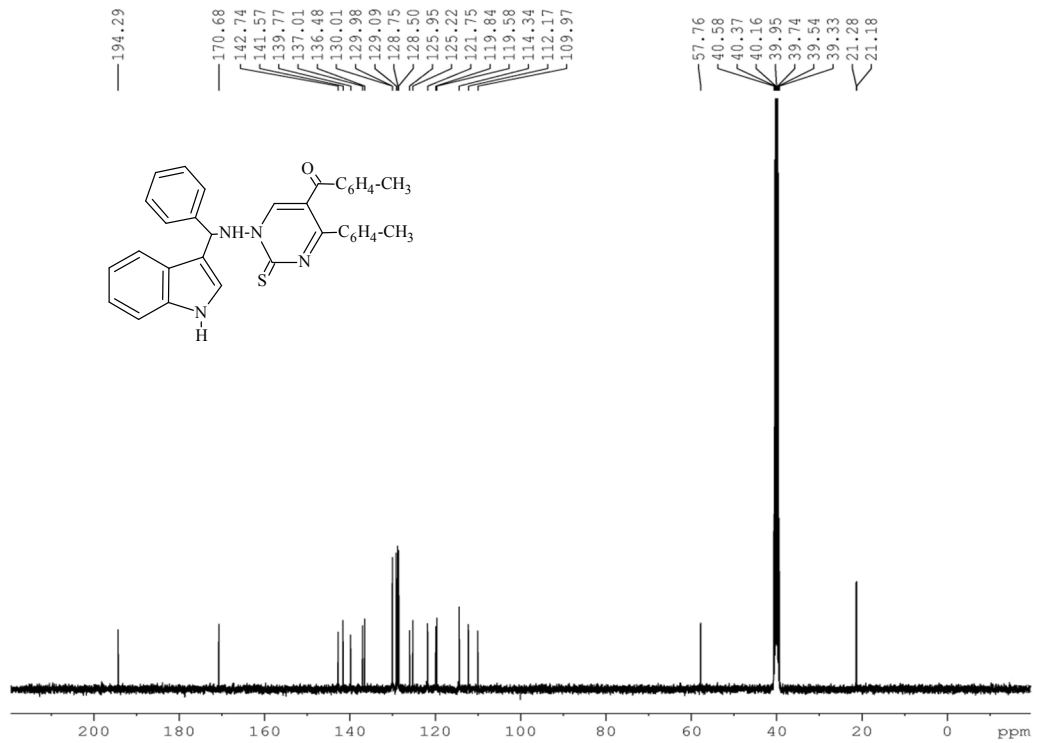


Şekil 3. 13. HI-4 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Şekil 3.13'de **HI-4** bileşiğinin DMSO'da çözülerek alınan ^1H -NMR spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.10 ve 10.54 ppm'deki singlet pikler moleküldeki NH protonlarını, 7.82 ppm'de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 7.80-5.69 ppm aralığında görülen multipl pikler aromatik protonları, 5.69 ppm'de görülen singlet pik CH protonunu, 2.13, 2.11 ppm'de görülen iki singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu protonlarını (2 x CH₃C₆H₄) temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	11.10	10.54	7.82	7.80-5.69	5.69	2.13, 2.11
Proton Sayıları:	1	1	1	18	1	6



Şekil 3. 14. HI-4 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

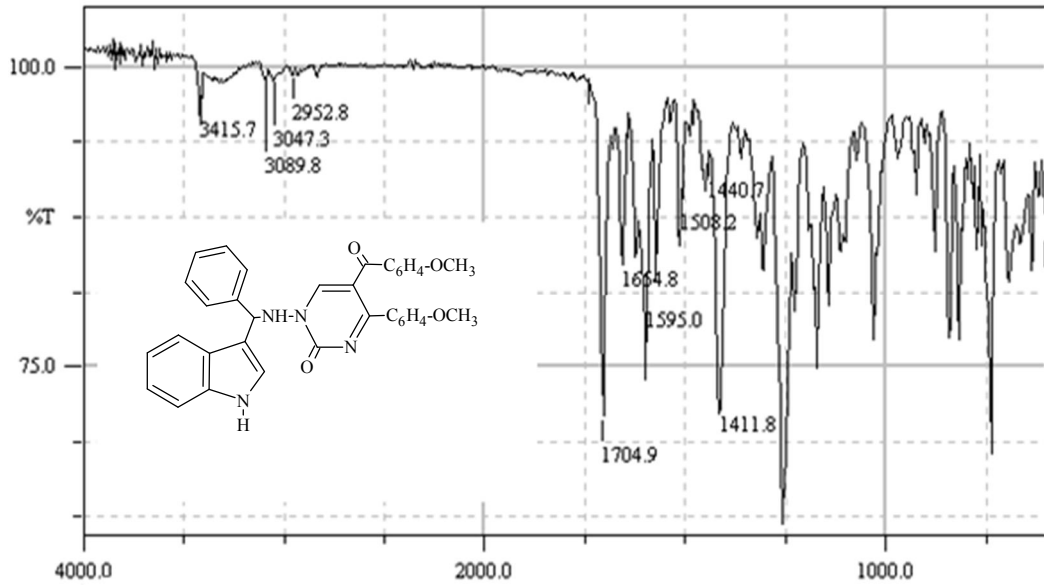
Şekil 3.14’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **HI-4** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektroma göre 194.29 ppm’deki pik benzoil karbonil karbonunu (Ph-C=O), 170.68 ppm’de pirimidin halkası tiyokarbonil karbonunu (C₂=S), 142.74-109.97 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 57.76 ppm’de CH karbonu, 21.28, 21.18 ppm’de ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu karbonları (2 x CH₃C₆H₄) temsil edilmektedir.

3.2.5. P5A Bileşiğinin Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu

P5A Bileşiği, benzaldehit ve indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 85 °C de etüvde ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün bütanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HI-5**) olduğu anlaşıldı. 0,42 g (verim: % 76). Erime nok.: 242°C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-(4-metoksibenzoil)-1-(N-[1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (**HI-5**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₄H₂₈N₄O₄ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.15’de verilen ATR tekniği ile alınmış olan **Hİ-5** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3416-3300 cm^{-1} ’de görülen geniş band N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3090, 3047, 2953 cm^{-1} ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1705, 1655 cm^{-1} ’deki pikler moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. 1595, 1508, 1441, cm^{-1} ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ titreşimlerini temsil etmektedir.

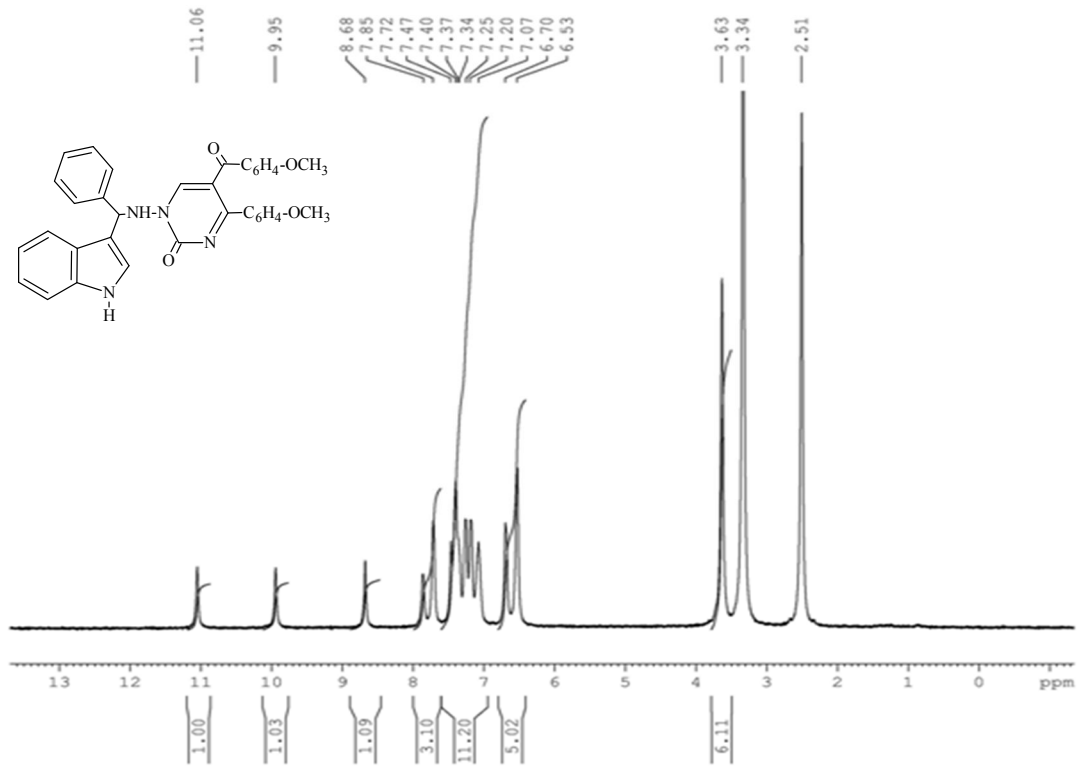
Şekil 3.16’de **Hİ-5** bileşiğinin DMSO’da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.06 ppm ve 9.95 ppm’deki singlet pikler NH protonlarını, 8.68 ppm’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C_6H protonunu, 7.85-6.70 ppm aralığında görülen multipl pikler aromatik protonları, 6.53 ppm’de görülen singlet pik CH protonunu, 3.63 ppm’de görülen singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu protonlarını ($2 \times \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) temsil etmektedir.



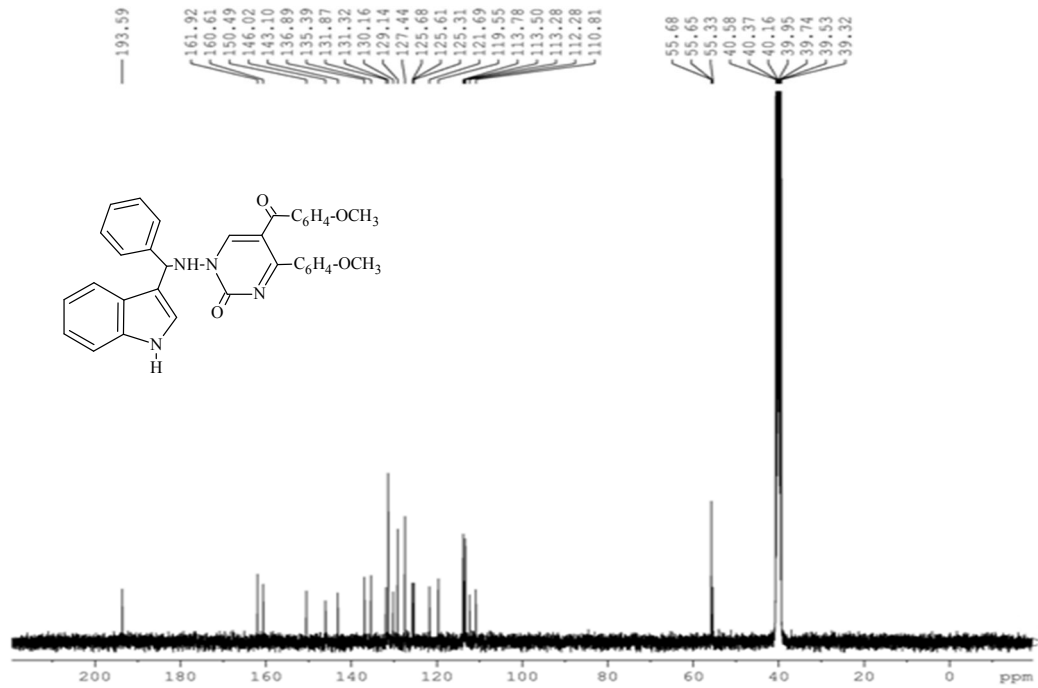
Şekil 3. 15. Hİ-5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	11.06	9.95	8.68	7.85-6.70	6.53	3.63
Proton Sayıları:	1	1	1	18	1	6



Şekil 3. 16. HI-5 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



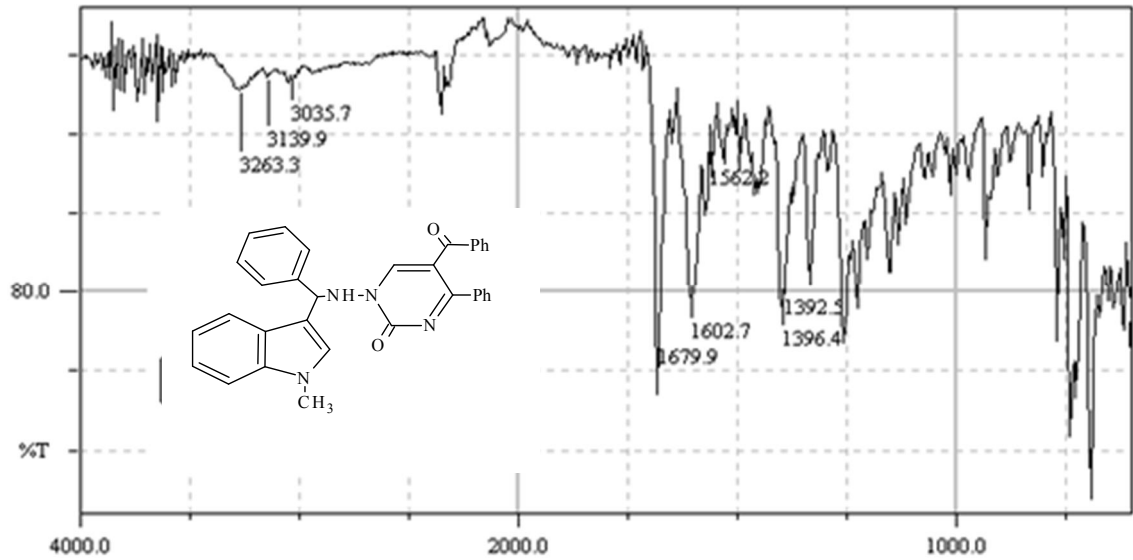
Şekil 3. 17. HI-5 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.17’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **HI-5** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektre göre 193.59 ppm’deki pik benzoil

karbonil karbonunu (Ph-C=O), 161.92, 160.61 ppm' de metoksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonları, 150.49 ppm'de pirimidin karbonil karbonu (C₂=O), 146.02-110.81 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 55.68, 55.65 ppm'de pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu karbonları (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 55.33 ppm'de ise CH karbonu temsil edilmektedir.

3.2.6. P1A Bileşiğinin Benzaldehit ve *N*-Metil İndol ile Reaksiyonu

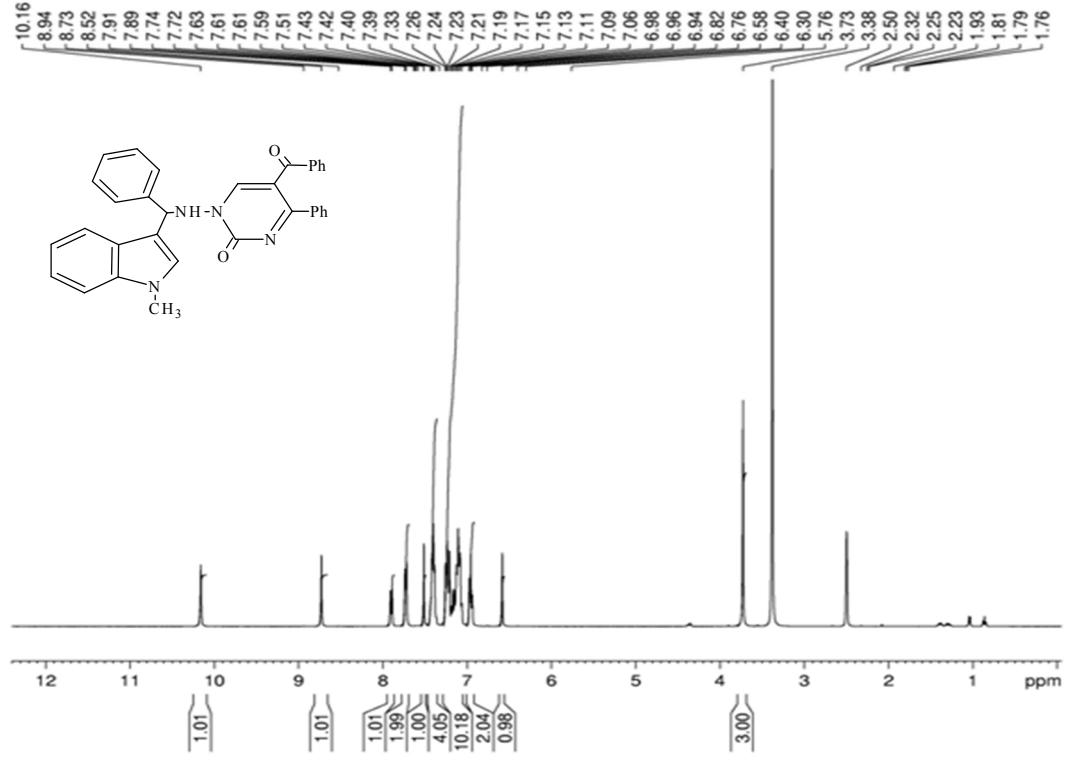
P1A Bileşiği, benzaldehit ve *N*-metil indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 110°C de etüvde ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün bütanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HNİ-1**) olduğu anlaşıldı. 0,41 g (verim: % 80). Erime nok.: 257 °C 'dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-benzoil-4-fenil-1-(*N*-[1-metil-1*H*-indol-3-yl(fenil)metil])amino-1*H*-pirimidin-2-on (**HNİ-1**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₃H₂₆N₄O₂ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.



Şekil 3. 18. HNİ-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.18'de verilen ATR tekniği ile alınmış **HNİ-1** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3140 cm⁻¹'de görülen pik N-H bağı gerilme titreşimlerine, 3036, 2890 cm⁻¹ 'de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1680, 1645 cm⁻¹'deki pikler ise

moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. 1602, 1562, 1545 cm^{-1} 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir.

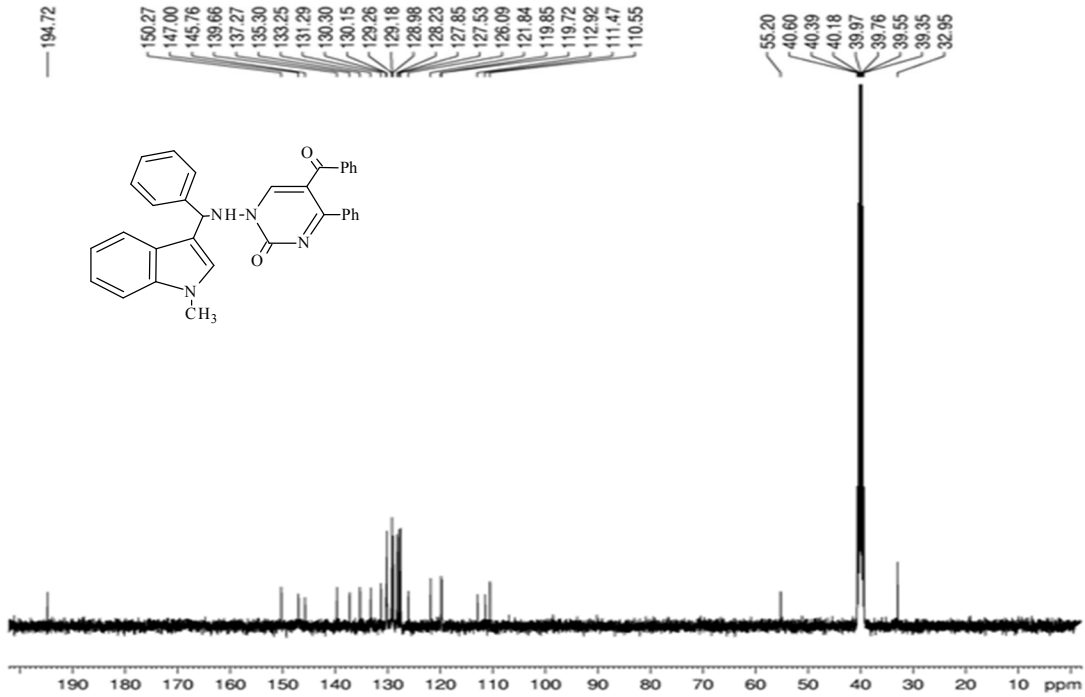


Şekil 3. 19. HNI-1 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 3.19'de **HNI-1** bileşiğinin DMSO'da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 10.16 ppm'de ki görülen singlet pik moleküldeki NH protonunu, 8.73 ppm'de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 7.91-6.76 ppm aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları, 6.58 ppm'de görülen singlet pik CH protonunu, 3.73 ppm'de görülen singlet pik ise indol halkasına bağlı metil grubu protonlarını temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	10.16	8.73	7.91-6.76	6.58	3.73
Proton Sayıları:	1	1	20	1	3



Şekil 3. 20. HNI-1 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

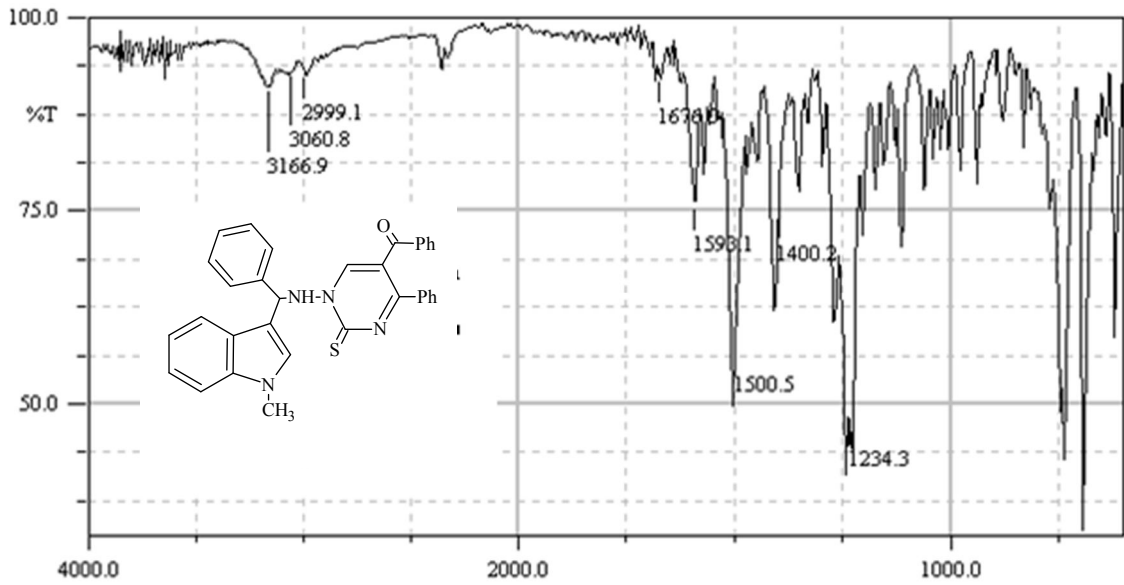
Şekil 3.20’de verilen **HNI-1** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda 194.72 ppm’de benzoil karbonil karbonu (Ph-C=O), 150.27 ppm’de pirimidin karbonil karbonu (C₂=O), 147.00-110.55 ppm aralığında aromatik ve halka karbonları, 55.20 ppm’de CH karbonu, 32.95 ppm’de ise indol halkasına bağlı metil grubu karbonu (NCH₃) temsil edilmektedir.

3.2.7. P2A Bileşiğinin Benzaldehit ve *N*-Metil İndol ile Reaksiyonu

P2A Bileşiği, benzaldehit ve *N*-metil indol; genel sentez yöntemine göre 19 saat 110 °C de etüvde ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün DMF/su karışımı ile yıkanıp saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HNI-2**) olduğu anlaşıldı. 0,40 g (verim: % 76). Erime nok.: 232°C’dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-benzoil-4-fenil-1-(*N*-[1-metil-1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**HNI-2**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₃H₂₆N₄OS şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.21’de verilen ATR tekniği ile alınmış **HNI-2** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3167 cm⁻¹’deki pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3061, 2990 cm⁻¹ ‘de görülen

pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1676 cm^{-1} 'deki pik karbonil grubuna (C=O) ait titreşimlerdir. 1593-1501 cm^{-1} 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir. 1234 cm^{-1} 'de ise tiyokarbonil grubu (C=S) titreşimlerine karşılık olmalıdır.

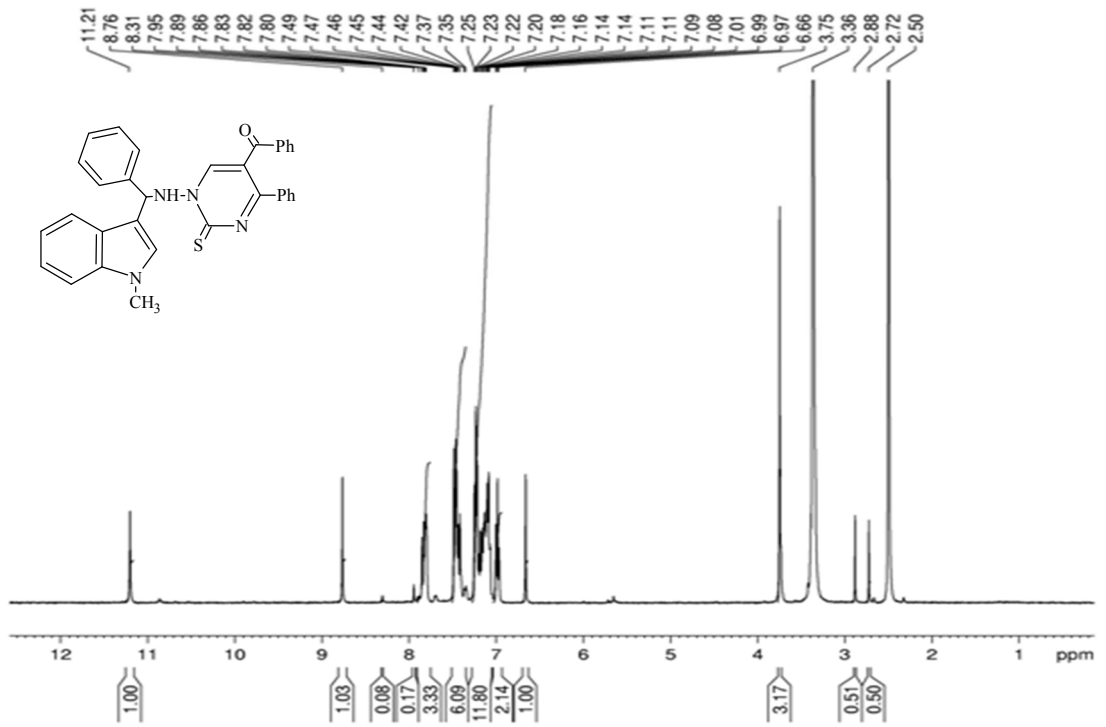
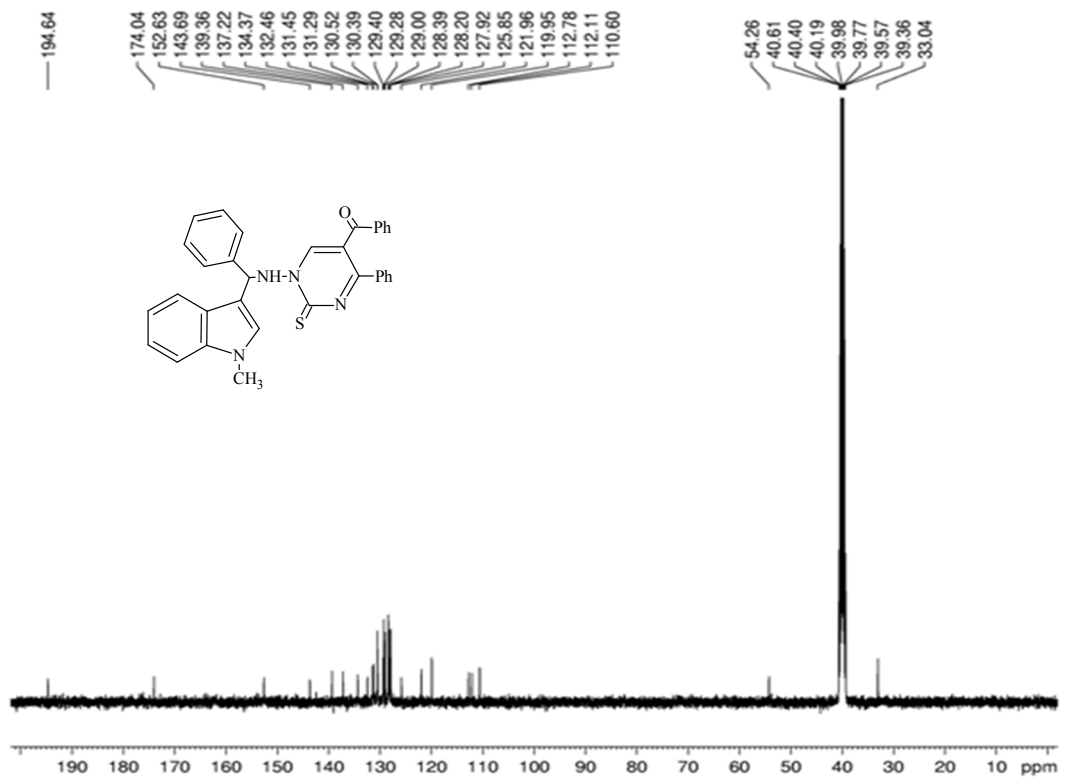


Şekil 3. 21. HNI-2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.22'de **HNI-2** bileşiğinin DMSO'da çözülerek alınan ^1H -NMR spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.21 ppm'deki singlet pik moleküldeki NH protonunu, 8.76 ppm'de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 7.95-6.97 ppm aralığında görülen multipllet pikler aromatik protonları (20H), 6.66 ppm'de görülen singlet pik CH protonunu, 3.75 ppm'de görülen singlet pik ise indol halkasına bağlı metil gurubu protonlarını temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

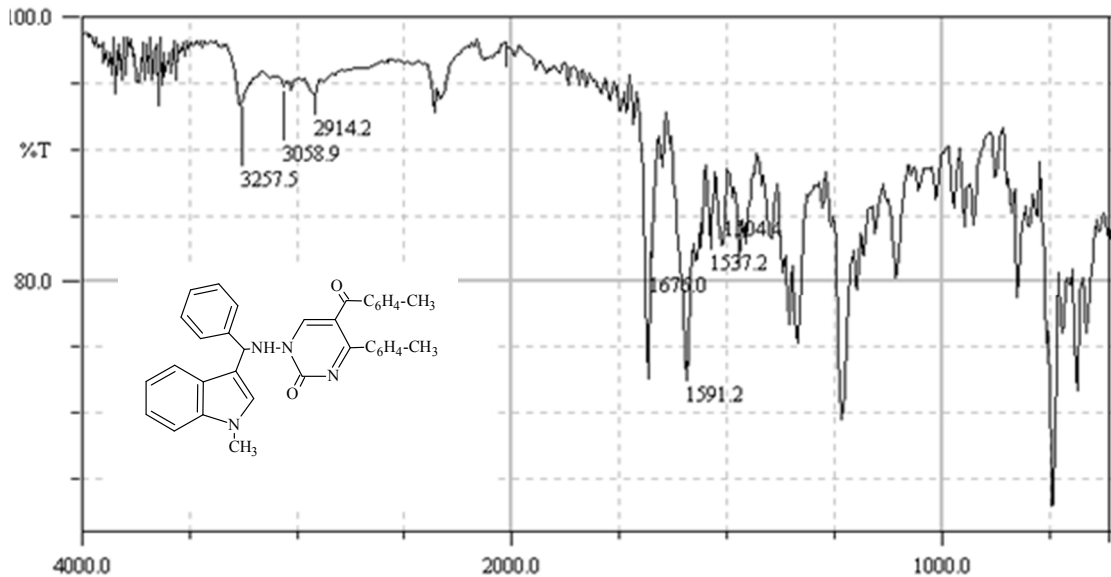
Kimyasal Kayma:	11.21	8.76	7.95-6.97	6.66	3.75
Proton Sayıları:	1	1	20	1	3

Şekil 3. 22. HNI-2 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 3. 23. HNI-2 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 3.23’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **HNİ-2** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 194.64 ppm’de benzoil karbonil karbonu (Ph-C=O), 174.04 ppm’de pirimidin tiyokarbonil karbonu ($\text{C}_2=\text{S}$), 152.63-110.60 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 54.26 ppm’de CH karbonu, 33.04 ppm’de ise indol halkasına bağlı metil grubu karbonu (NCH_3) temsil edilmektedir.

3.2.8. P3A Bileşiğinin Benzaldehit ve *N*-Metil İndol ile Reaksiyonu

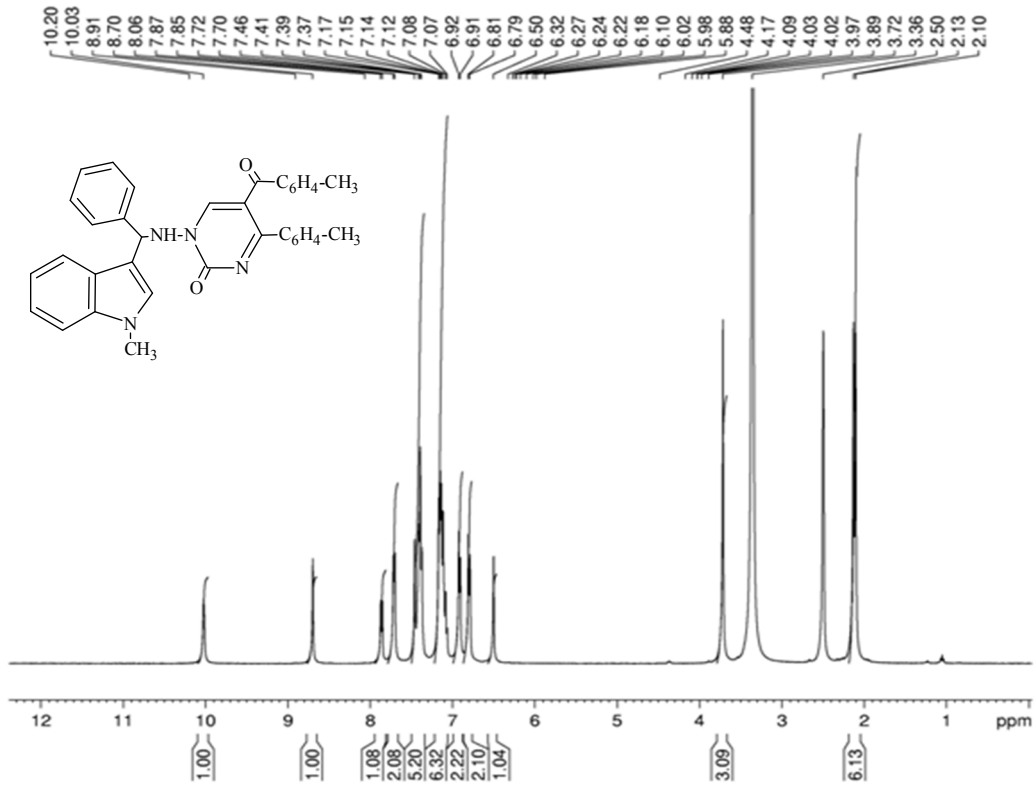
P3A Bileşiği, benzaldehit ve *N*-metil indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat $110\text{ }^\circ\text{C}$ de etüve ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HNİ-3**) olduğu anlaşıldı. 0,45 g (verim: % 83). Erime nok.: $242\text{ }^\circ\text{C}$ ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1-(*N*-[1-metil-1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-1*H*-pirimidin-2-on (**HNİ-3**) şeklinde ve kapalı formülünün $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.



Şekil 3. 24. HNİ-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.24’de verilen ATR tekniği ile alınmış **HNİ-3** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3258 cm^{-1} ’de görülen pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, $3059, 2914\text{ cm}^{-1}$ ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1676 cm^{-1} ’deki pik moleküldeki

karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. $1591-1537\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir.

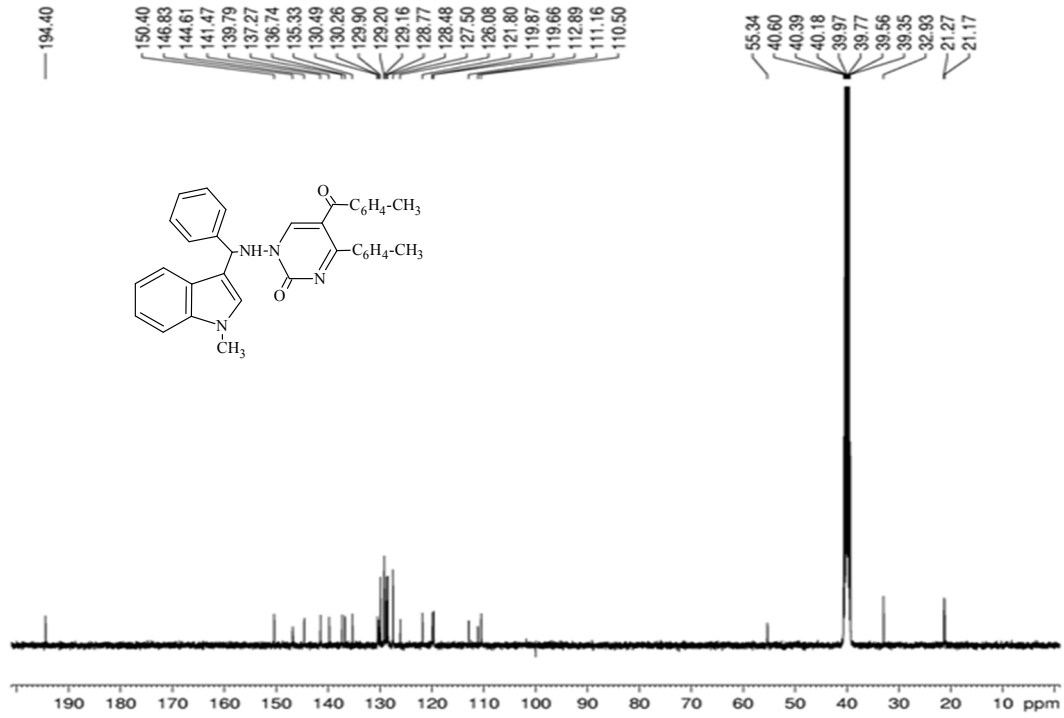


Şekil 3. 25. HNI-3 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 3.25'de **HNI-3** bileşiğinin DMSO'da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 10.20 ppm'deki singlet pik NH protonunu, 8.70 ppm'de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 8.06-6.79 ppm aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları, 6.50 ppm'de görülen singlet pik CH protonunu, 3.72 ppm'de görülen singlet pik indol halkasına bağlı metil grubu protonlarını, 2.13, 2.10 ppm'de görülen iki singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu protonlarını (2 x CH₃C₆H₄) temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	10.20	8.70	8.06-6.79	6.50	3.72	2.13-2.10
Proton Sayıları:	1	1	18	1	3	6



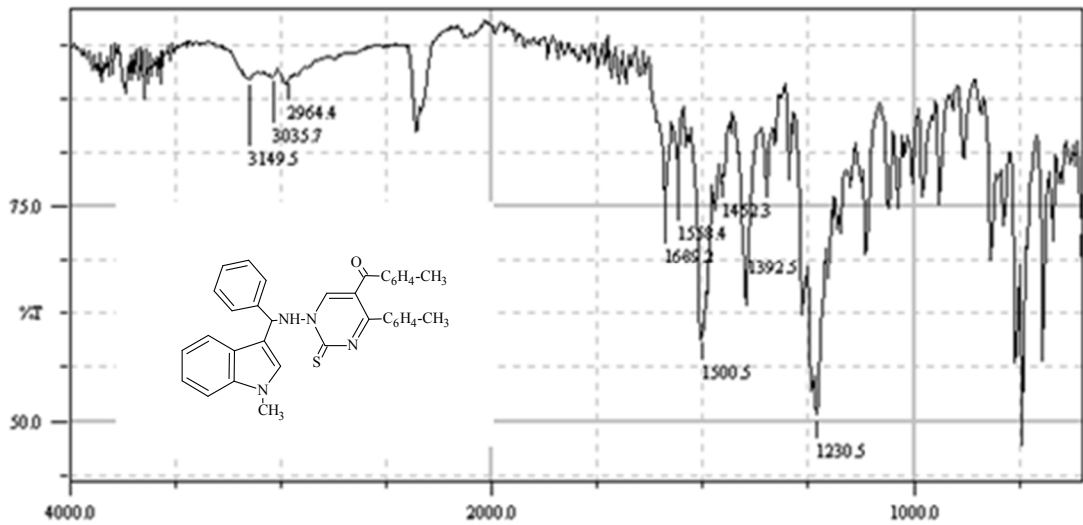
Şekil 3. 26. HNI-3 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.26’de verilen, DMSO’te çözümlenerek alınan **HNI-3** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 194.40 ppm’deki pik ile benzoil karbonil karbonu (Ph-C=O), 150.40 ppm’de pirimidin karbonil karbonu (C₂=O), 146.83-110.50 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 55.34 ppm’de CH karbonu, 32.93 ppm’de indol halkasına bağlı metil grubu karbonu (NCH₃), 21.27, 21.17 ppm’de ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu karbonları (2 x CH₃C₆H₄) temsil edilmektedir.

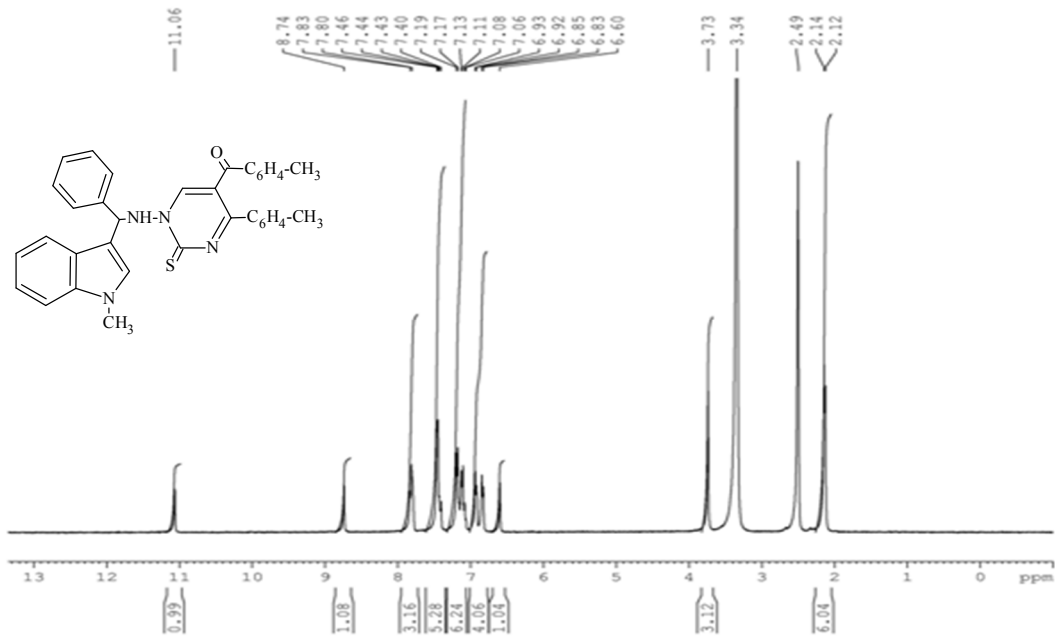
3.2.9. P4A Bileşiğinin Benzaldehit ve N-Metil İndol ile Reaksiyonu

P4A Bileşiği, benzaldehit ve N-metil indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 95 °C de etüve ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HNI-4**) olduğu anlaşıldı. 0,33g (verim: % 60). Erime nok.: 198°C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1-(N-[1-metil-1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-1H-pirimidin-2-tiyon (**HNI-4**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₅H₃₀N₄OS şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.27’de verilen ATR tekniği ile alınmış **HNI-4** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3149 cm^{-1} ’deki pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, $3036, 2964\text{ cm}^{-1}$ ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1689 cm^{-1} ‘deki pik karbonil grubuna (C=O) ait titreşimlerdir. $1558, 1500, 1462\text{ cm}^{-1}$ ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir. 1230 cm^{-1} ‘deki pik ise tiyokarbonil grubu (C=S) titreşimlerine karşılık olmalıdır.



Şekil 3. 27. HNI-4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

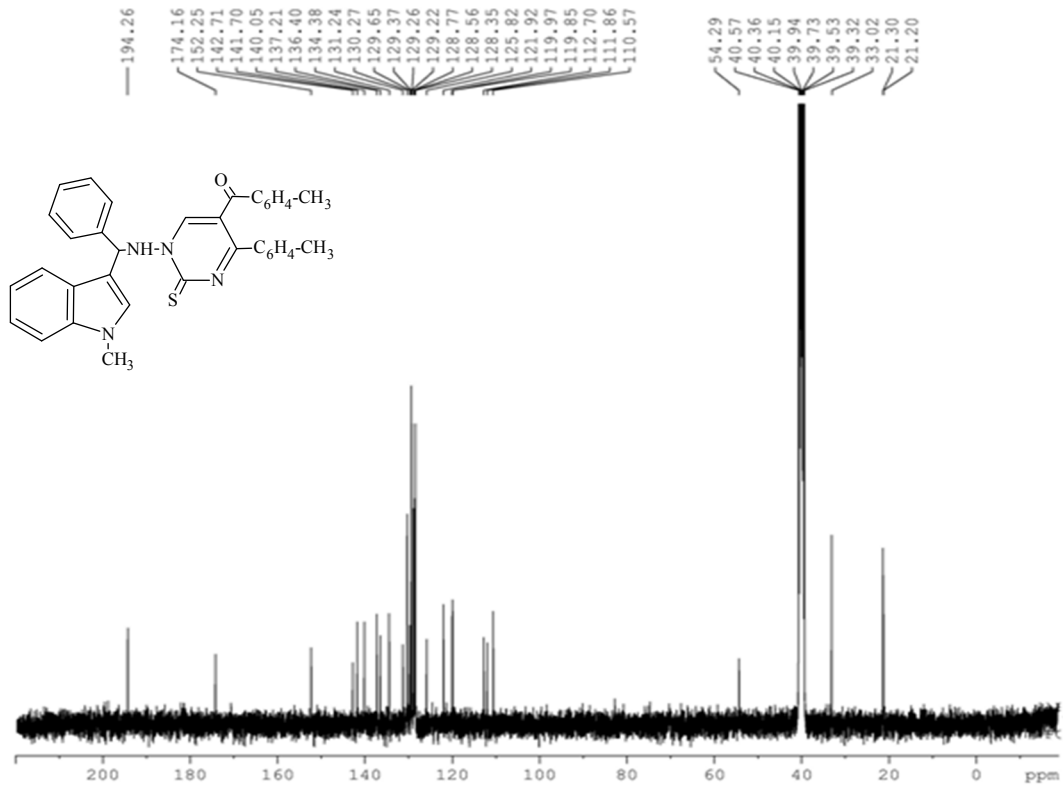


Şekil 3. 28. HNI-4 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 3.28’de **HNİ-4** bileşiğinin DMSO’da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.06 ppm ’deki singlet pik moleküldeki NH protonunu, 8.74 ppm’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C_6H protonunu, 7.83-6.83 ppm aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları (18H), 6.60 ppm ’de görülen singlet pik CH protonunu, 3.73 ppm ’de görülen singlet pik indol halkasına bağlı metil gurubu protonlarını, 2.14, 2.12 ppm’de görülen iki singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu protonlarını ($2 \times \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisinde.

Kimyasal Kayma:	11.06	8.74	7.83-6.83	6.60	3.73	2.14-2.12
Proton Sayıları:	1	1	18	1	3	6



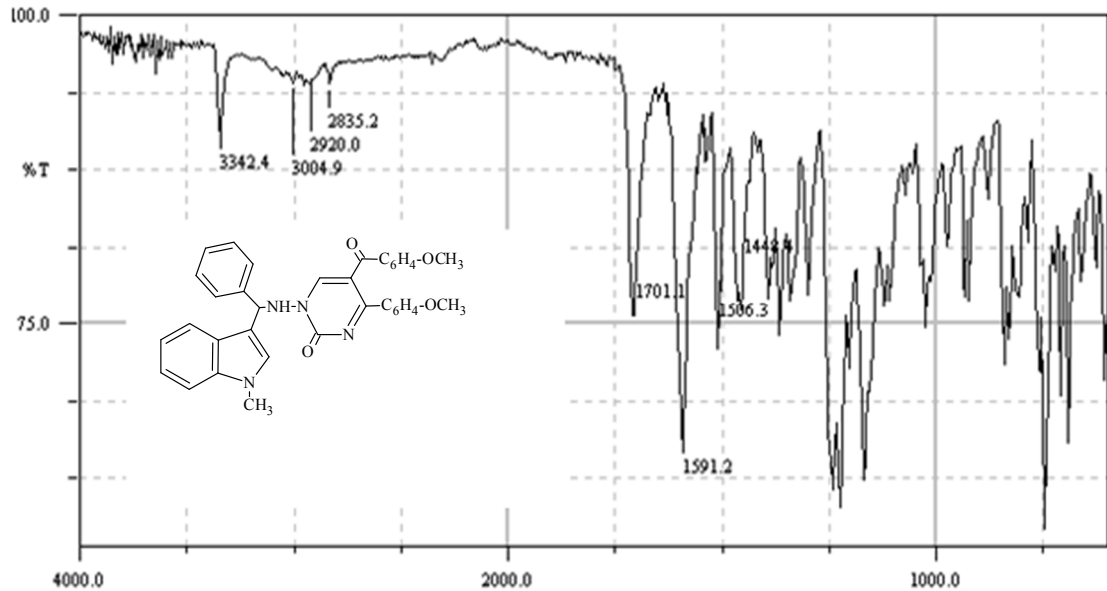
Şekil 3. 29. HNİ-4 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 3.29’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **HNİ-4** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 194.26 ppm’deki pik ile

benzoil karbonil karbonu (Ph-C=O), 174.16 ppm'de pirimidin karbonil karbonu (C₂=S), 152.25-110.57 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 54.29 ppm'de CH karbonu, 33.02 ppm'de indol halkasına bağlı metil grubu karbonu (NCH₃), 21.30, 21.20 ppm'de ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metil grubu karbonları (2 x CH₃C₆H₄) temsil edilmektedir.

3.2.10. P5A Bileşiğinin Benzaldehit ve *N*-Metil İndol ile Reaksiyonu

P5A Bileşiği, benzaldehit ve *N*-metil indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 110 °C de etüvde ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HNİ-5**) olduğu anlaşıldı. 0,46 g (verim: % 80). Erime nok.: 170 °C'dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 1-(*N*-[1-metil-1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (**HNİ-5**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₅H₃₀N₄O₄ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

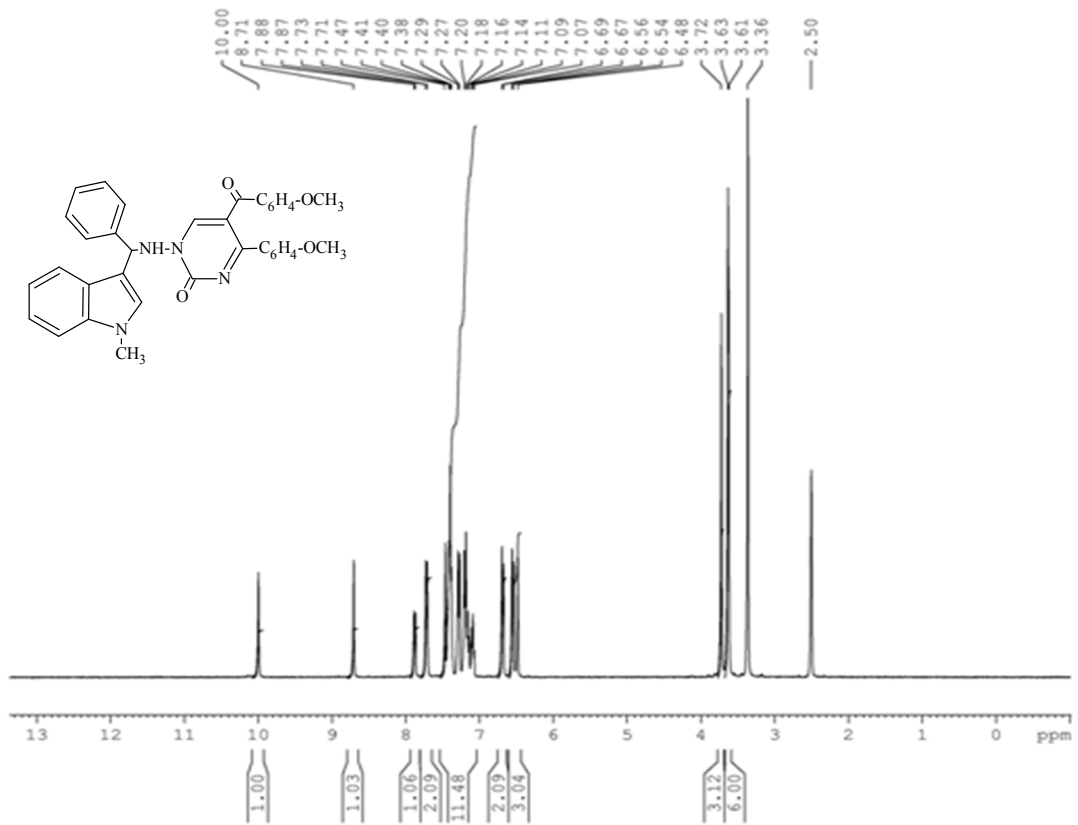


Şekil 3. 30. HNİ-5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.30'de verilen ATR tekniği ile alınmış olan **HNİ-5** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3342 cm⁻¹'de görülen pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3005, 2920 cm⁻¹ 'de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1701 cm⁻¹ 'deki pikler

moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. 1591, 1506, 1442 cm^{-1} 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini temsil etmektedir.

Şekil 3.31 'de **HNİ-5** bileşiğinin DMSO'da çözülerek alınan ^1H -NMR spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 10.00 ppm 'deki singlet pik moleküldeki NH protonunu, 8.71 ppm'de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 7.88-6.54 ppm aralığında görülen multipllet pikler aromatik protonları (18H), 6.48 ppm 'de görülen singlet pik CH protonunu, 3.72 ppm 'de görülen singlet pik indol halkasına bağlı metil gurubu protonlarını, 3.63, 3.61 ppm'de görülen iki singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu protonlarını (2 x CH₃OC₆H₄) temsil etmektedir.

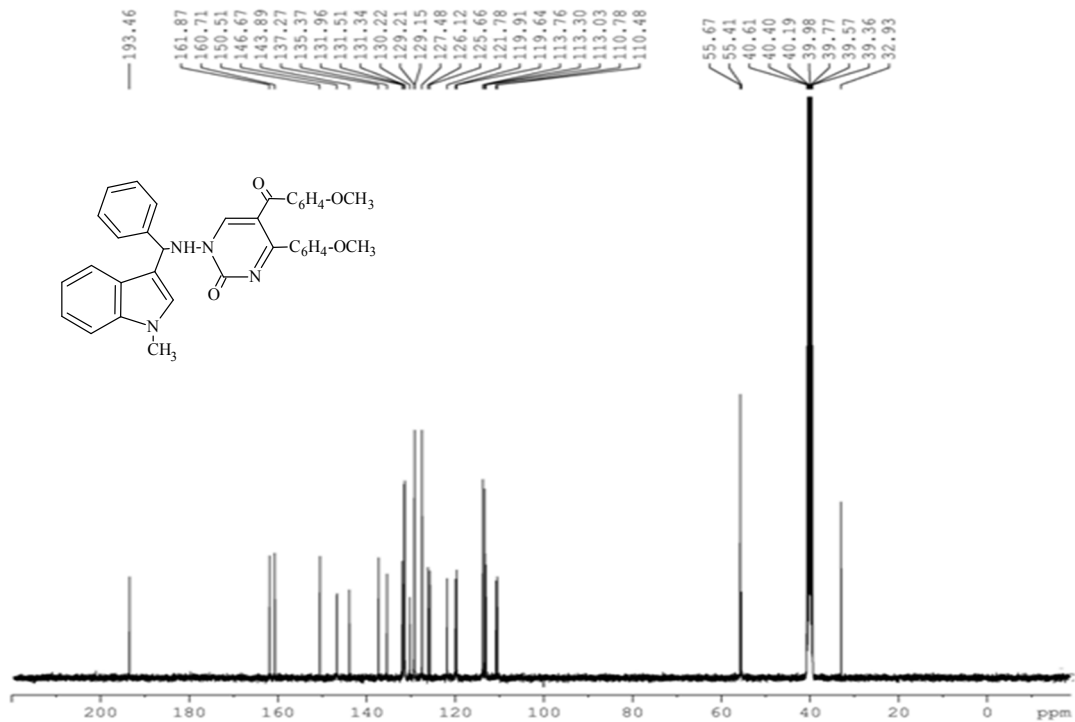


Şekil 3. 31. HNİ-5 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	10.00	8.71	7.88-6.54	6.48	3.72	3.63-3.61
Proton Sayıları:	1	1	18	1	3	6

Şekil 3.32’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **HNİ-5** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 193.46 ppm’deki pik benzoil karbonil karbonunu (Ph-C=O), 161.87, 160.71 ppm’ de metoksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonları, 150.51 ppm’de pirimidin karbonil karbonu ($\text{C}_2=\text{O}$), 146.67-110.48 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 55.67 ppm’de pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu karbonları ($2 \times \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 55.41 ppm’de CH karbonu, 32.93 ppm’de ise indol halkasına bağlı metil grubu karbonu (NCH_3) temsil edilmektedir.



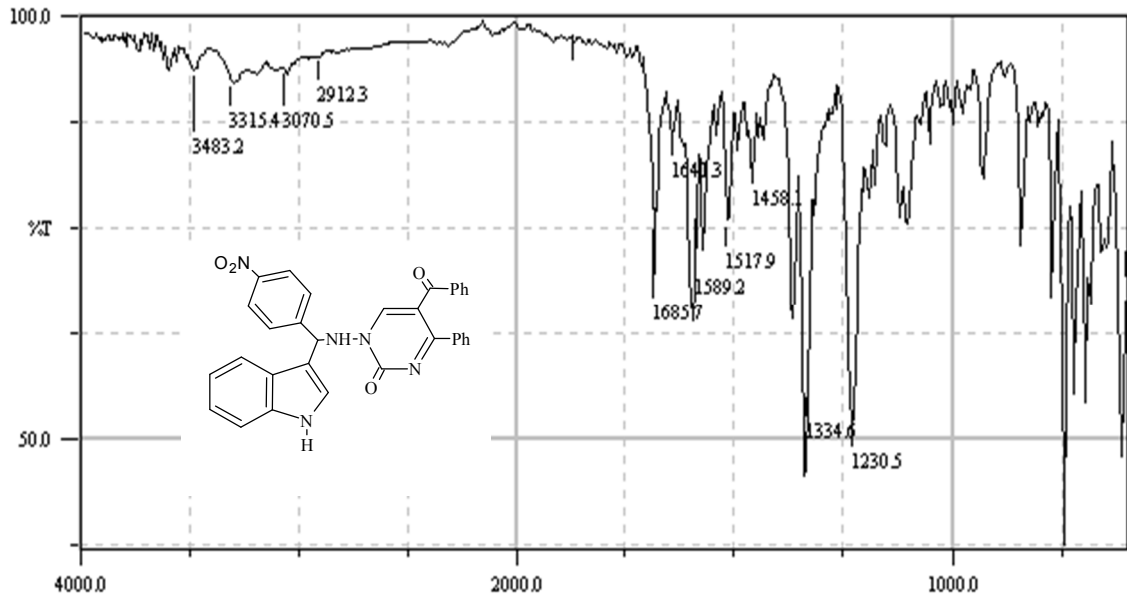
Şekil 3. 32. HNİ-5 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.11. P1A Bileşiğinin 4-Nitro Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu

P1A Bileşiği, 4-nitrobenzaldehit ve indol; genel sentez yöntemine göre 10 saat 85 °C de etüvde ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik

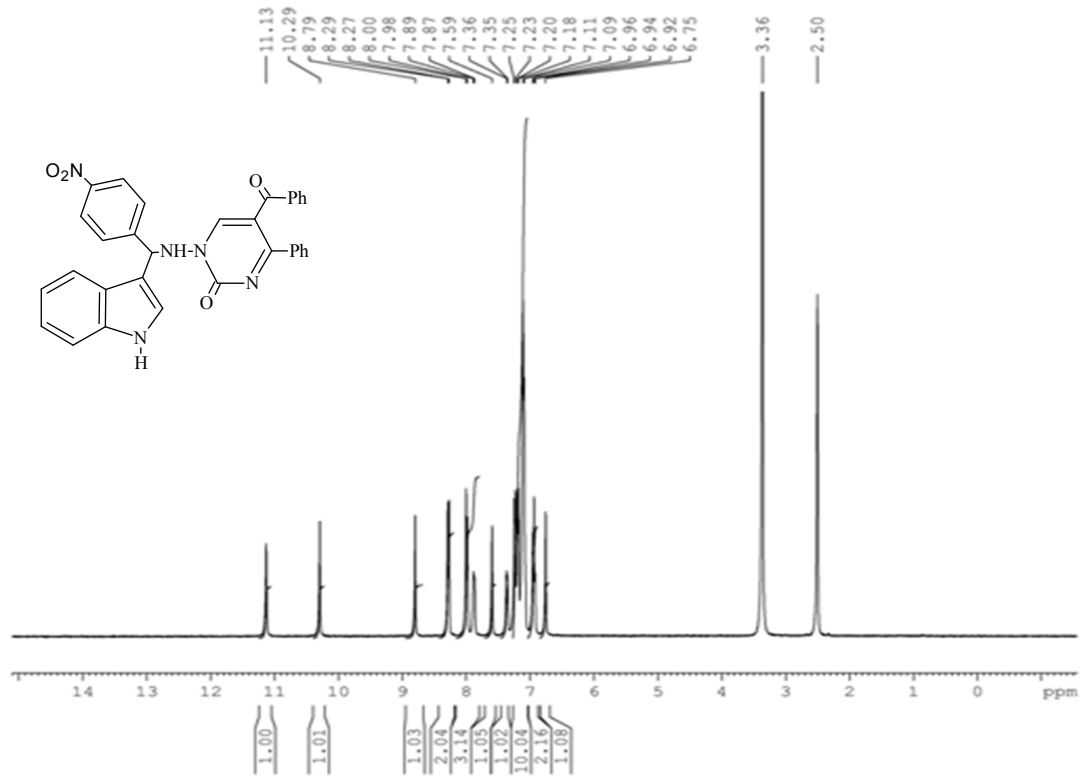
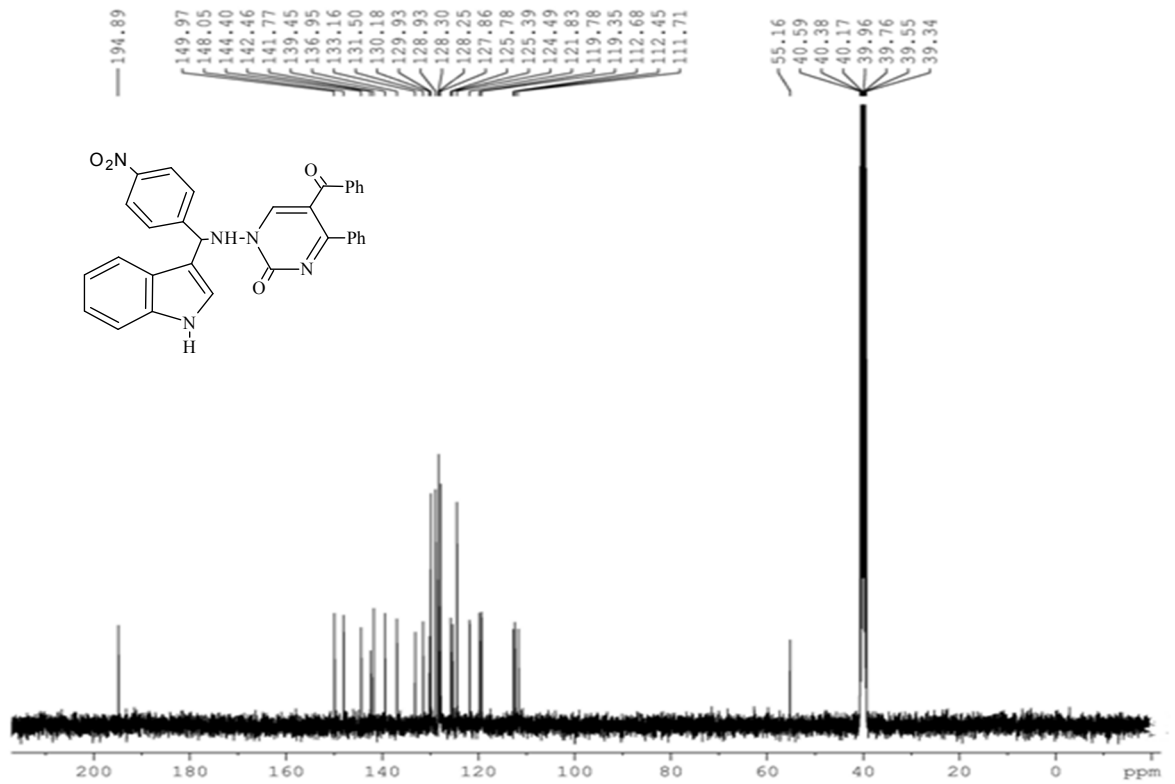
(**Hİ-1A**) olduğu anlaşıldı. 0,49 g (verim: % 91). Erime nok.: 254°C'dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-benzoil-4-fenil-1-(*N*-[1*H*-indol-3-il(4-nitrofenil)metil]) amino-1*H*-pirimidin-2-on (**Hİ-1A**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₂H₂₃N₅O₄ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.33'de verilen ATR tekniği ile alınmış olan **Hİ-1A** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3315 cm⁻¹'de görülen pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3070, 2912 cm⁻¹ 'de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1686, 1644 cm⁻¹ 'deki pikler moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. 1589, 1518, 1458 cm⁻¹ 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini, 1335, 1230 cm⁻¹ 'de görülen pikler O=N-O titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3. 33. Hİ-1A Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.34'de **Hİ-1A** bileşiğinin DMSO'da çözülerek alınan ¹H-NMR spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.13 ve 10.29 ppm 'deki singlet pikler moleküldeki NH protonlarını, 8.79 ppm'de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 8.29-6.92 ppm aralığında görülen multipllet pikler aromatik protonları (m, 19H, ArH), 6.75 ppm'de görülen singlet pik ise CH protonunu temsil etmektedir.

Şekil 3. 34. Hİ-1A Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumuŞekil 3. 35. Hİ-1A Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

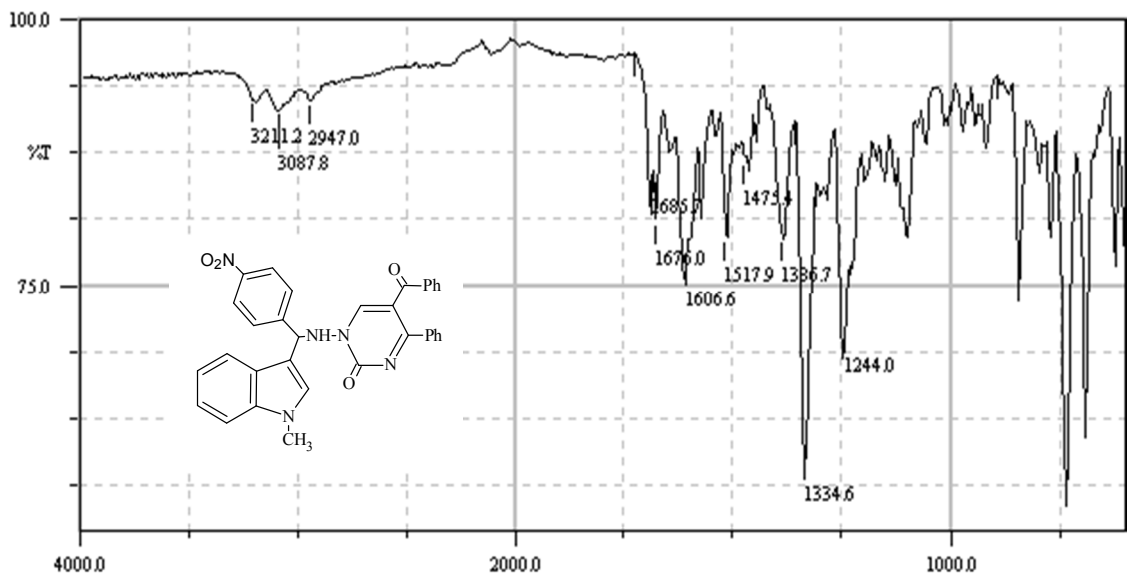
Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	11.13	10.29	8.79	8.29-6.92	6.75
Proton Sayıları:	1	1	1	19	1

Şekil 3.35'de verilen DMSO'te çözülerek alınan **Hİ-1A** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda 194.89 ppm'de benzoil karbonil karbonu ($\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 149.97 ppm'de pirimidin karbonil karbonu ($\underline{\text{C}}_2=\text{O}$), 148.05-111.71 ppm aralığında aromatik ve halka karbonları, 55.16 ppm'de $\underline{\text{C}}\text{H}$ karbonu temsil edilmektedir.

3.2.12. P1A Bileşiğinin 4-Nitro Benzaldehit ve *N*-Metil İndol ile Reaksiyonu

P1A Bileşiği, 4-nitrobenzaldehit ve *N*-metil indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 110 °C de etüvde ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HNİ-1A**) olduğu anlaşıldı. 0,46 g (verim: % 84). Erime nok.: 224°C'dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasını; 5-benzoil-4-fenil-1-(*N*-[1-metil-1*H*-indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-1*H*-pirimidin-2-on (**HNİ-1A**) şeklinde ve kapalı formülünün $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.



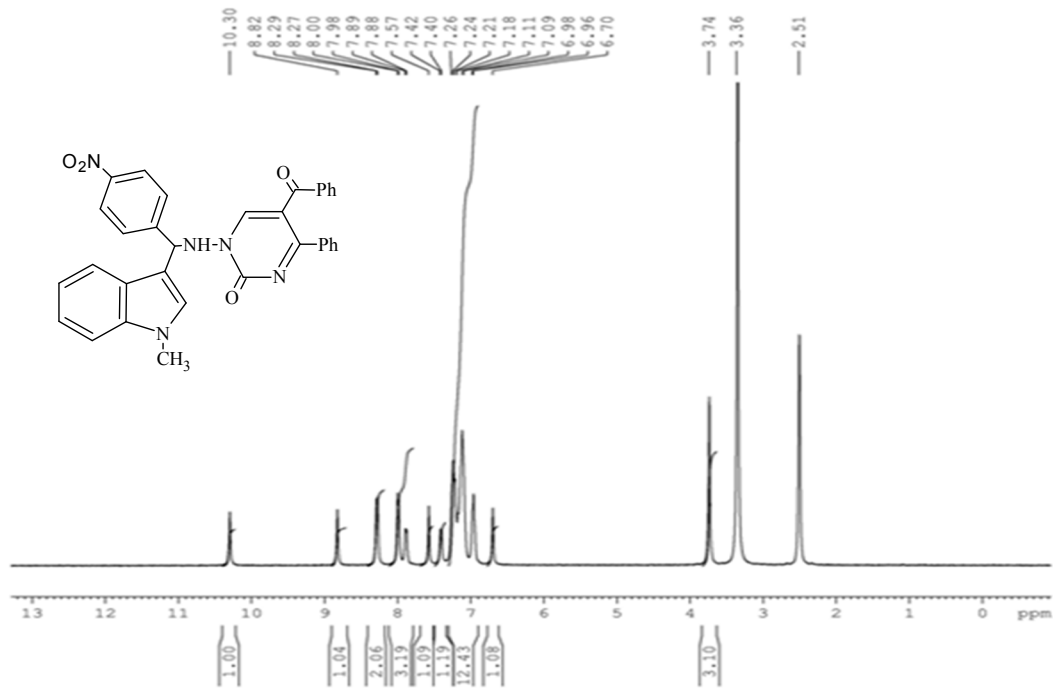
Şekil 3. 36. HNİ-1A Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.36’de verilen ATR tekniği ile alınmış olan **HNİ-1A** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3211 cm^{-1} ’de görülen pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, $3088, 2947\text{ cm}^{-1}$ ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, $1686, 1676\text{ cm}^{-1}$ ’deki pikler moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. $1607, 1518, 1475\text{ cm}^{-1}$ ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ titreşimlerini, $1335, 1244\text{ cm}^{-1}$ ‘de görülen pikler $\text{O}=\text{N}=\text{O}$ titreşimlerini temsil etmektedir.

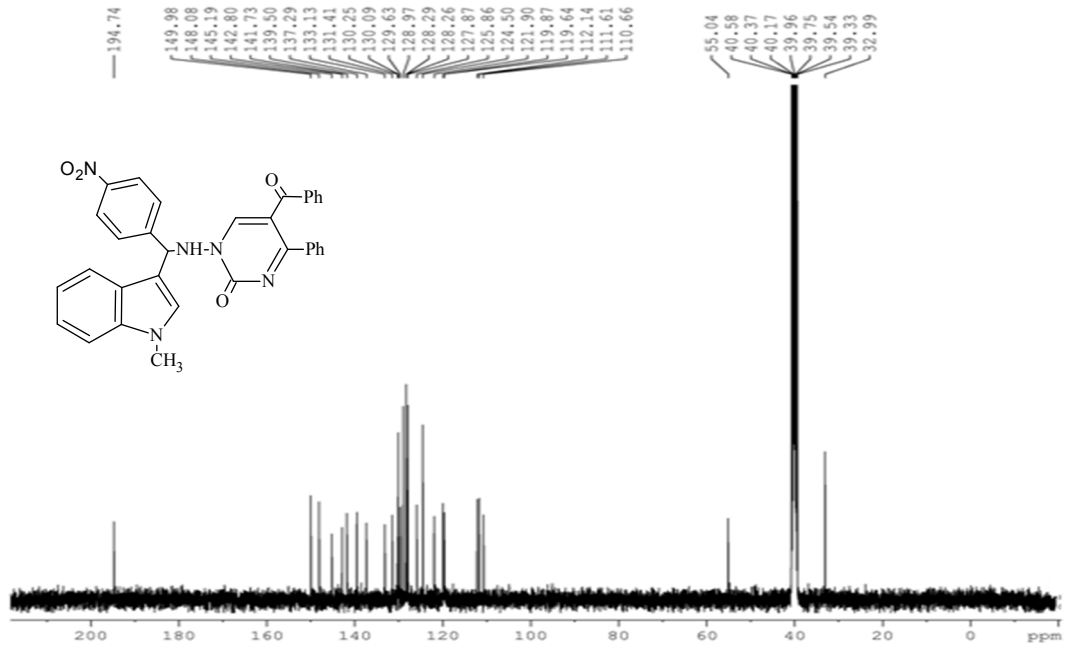
Şekil 3.37’de verilen molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunu incelendiğinde 10.30 ppm ’de ki görülen singlet pik moleküldeki NH protonunu, 8.82 ppm ’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C_6H protonunu, $8.29\text{-}6.96\text{ ppm}$ aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları, 6.70 ppm ’de görülen singlet pik CH protonunu, 3.74 ppm ’de görülen singlet pik ise indol halkasına bağlı metil grubu protonlarını temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içersindedir.

Kimyasal Kayma:	10.30	8.82	8.29-6.96	6.70	3.74
Proton Sayıları:	1	1	19	1	3



Şekil 3. 37. HNİ-1A Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



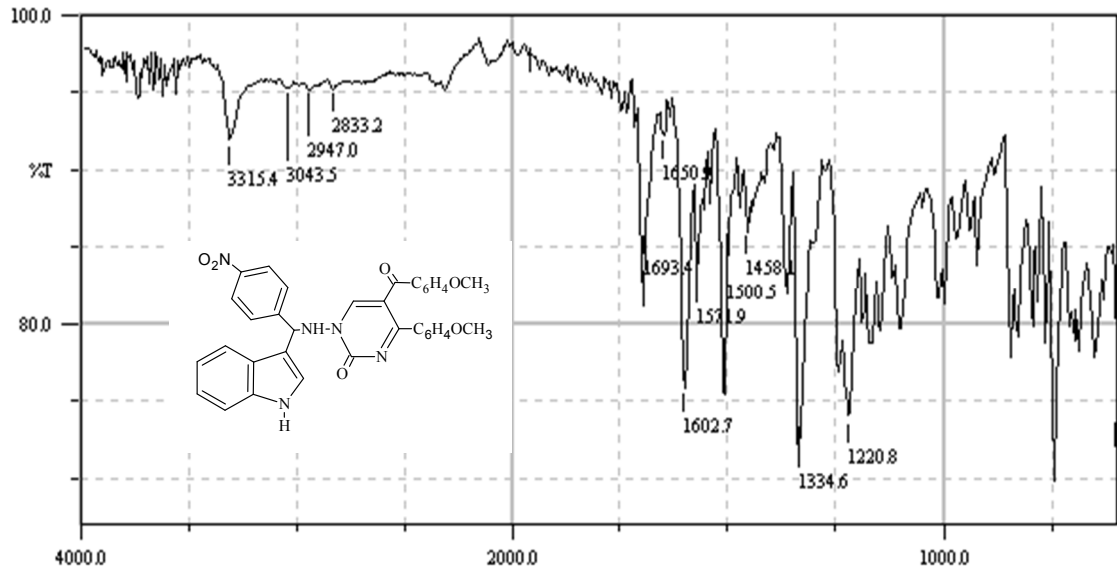
Şekil 3. 38. HNI-1A Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.38’de verilen **HNI-1A** bileşiğinin DMSO’te çözülerek alınan ¹³C-NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektrumda 194.74 ppm’de benzoil karbonil karbonu (Ph-C=O), 149.98 ppm’de pirimidin karbonil karbonu (C₂=O), 148.08-110.66 ppm aralığında aromatik ve halka karbonları, 55.04 ppm’de CH karbonu, 32.99 ppm’de ise indol halkasına bağlı metil grubu karbonu (NCH₃) temsil edilmektedir.

3.2.13. P5A Bileşiğinin 4-Nitro Benzaldehit ve İndol ile Reaksiyonu

P5A Bileşiği, 4-nitrobenzaldehit ve indol; genel sentez yöntemine göre 10 saat 85 °C de etüvde ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün i-propanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HI-5A**) olduğu anlaşıldı. 0,49 g (verim: % 82). Erime nok.: 236 °C’dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 1-(N-[1H-indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1H-pirimidin-2-on (**HI-5A**) şeklinde ve kapalı formülünün C₃₄H₂₇N₅O₆ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.39’de verilen ATR tekniği ile alınmış olan **Hİ-5A** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3315 cm^{-1} ’de görülen pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3044 , 2947 , 2833 cm^{-1} ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1693 , 1650 cm^{-1} ’deki pikler moleküldeki karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimlerdir. 1603 , 1572 , 1500 , 1458 cm^{-1} ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerini 1335 , 1221 cm^{-1} ‘de görülen pikler O=N=O titreşimlerini temsil etmektedir.

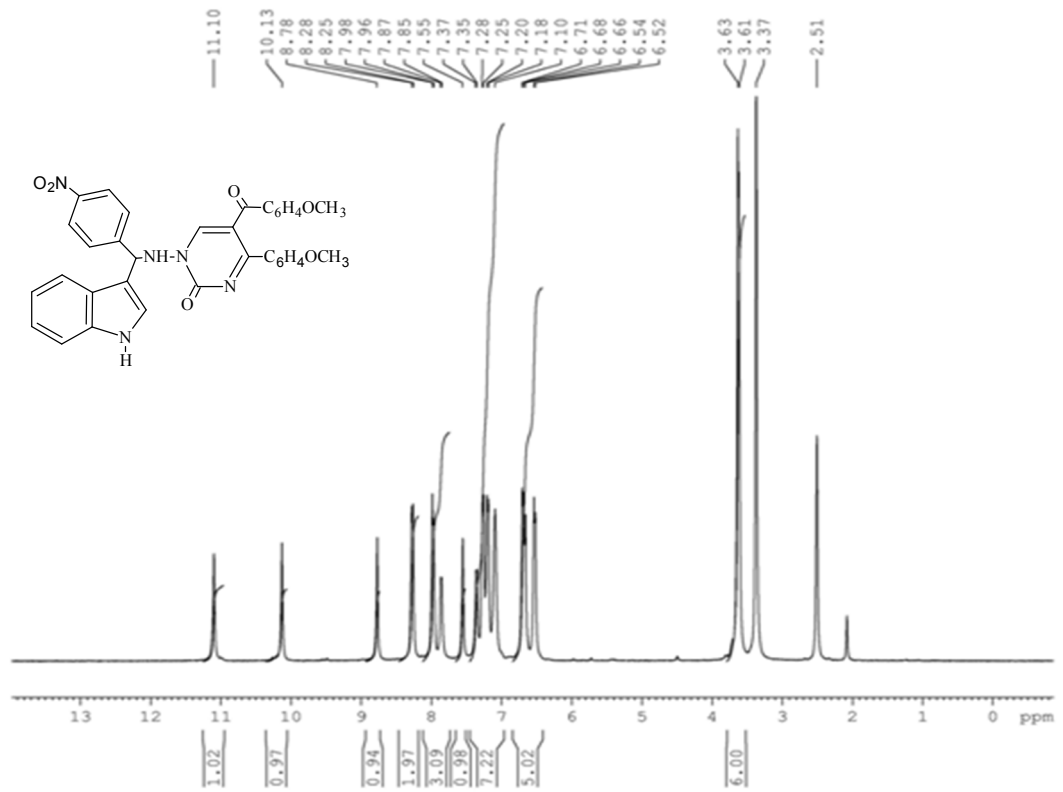
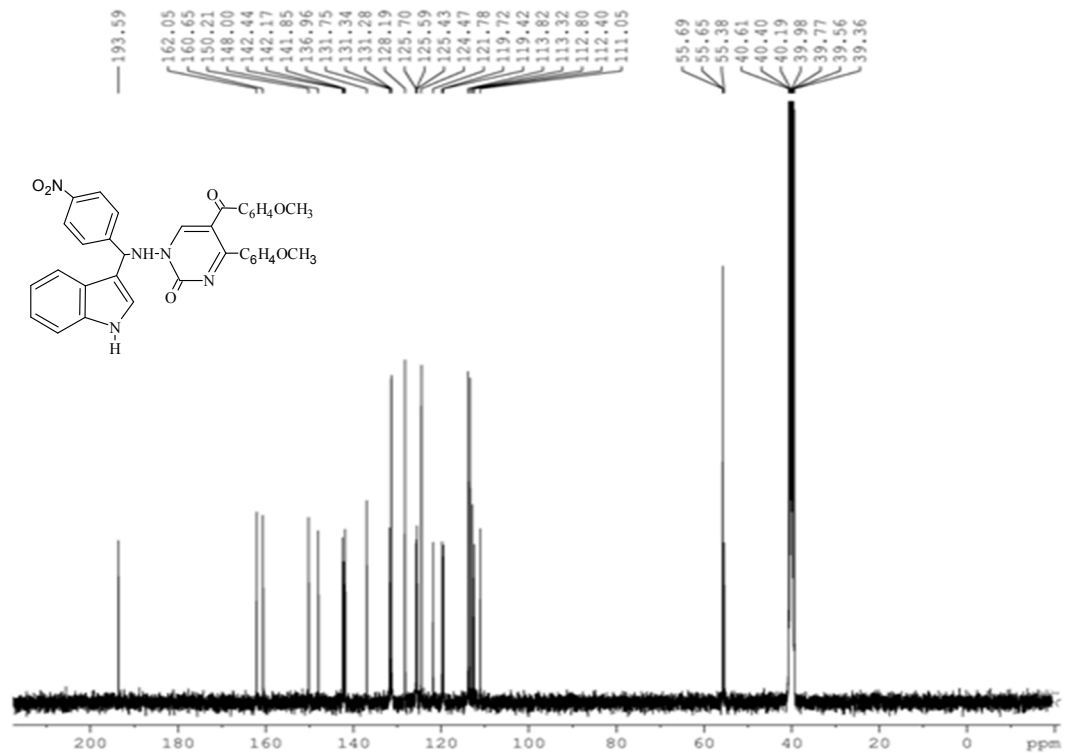


Şekil 3. 39. Hİ-5A Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.40’de **Hİ-5A** bileşiğinin DMSO’da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 11.10 ppm ve 10.13 ppm ’deki singlet pikler NH protonlarını, 8.78 ppm ’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 8.28 - 6.54 ppm aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları, 6.52 ppm ’de görülen singlet pik CH protonunu, 3.63 , 3.61 ppm ’de görülen singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu protonlarını ($2 \times \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

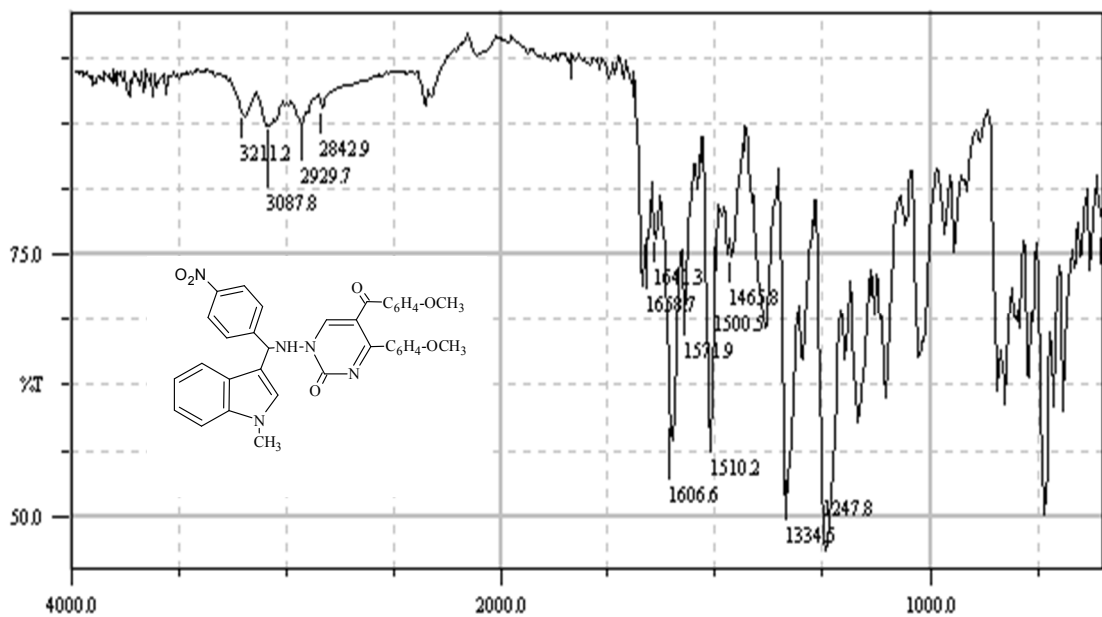
Kimyasal Kayma:	11.10	10.13	8.78	8.28-6.54	6.52	3.63, 3.61
Proton Sayıları:	1	1	1	17	1	6

Şekil 3. 40. Hİ-5A Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 3. 41. Hİ-5A Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

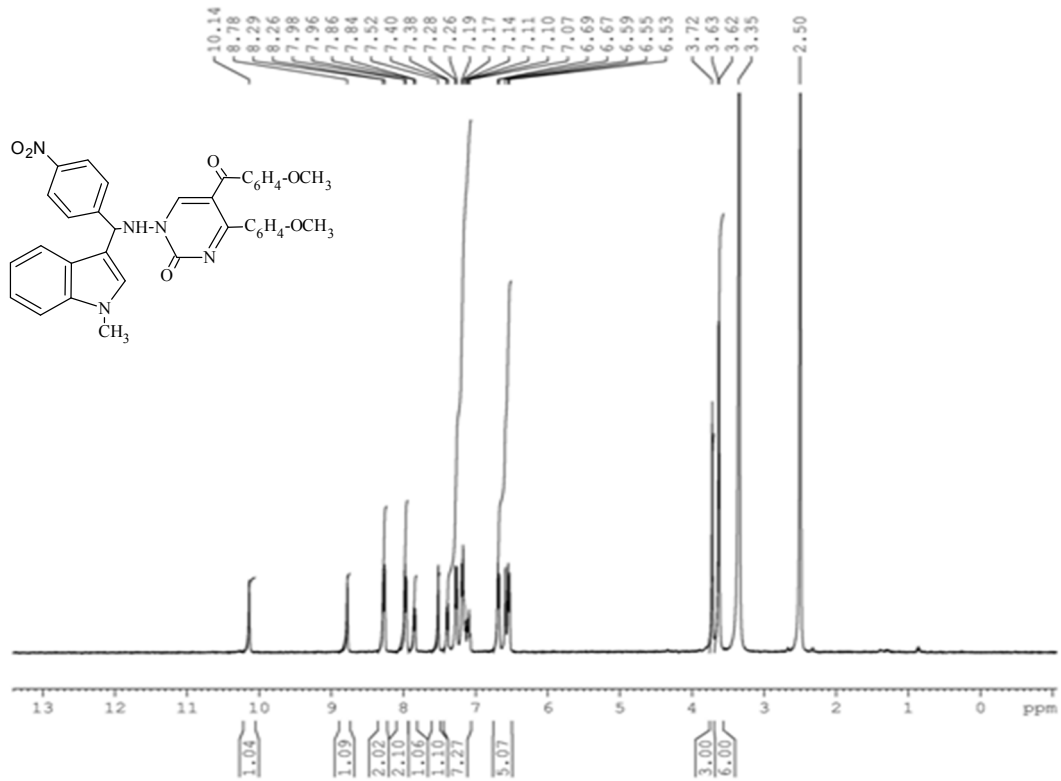
Şekil 3.41’de verilen, DMSO’te çözülerek alınan **HNİ-5A** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 193.59 ppm’deki pik benzoil karbonil karbonunu (Ph-C=O), 162.05, 160.65 ppm’ de metoksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonları, 150.21 ppm’de pirimidin karbonil karbonu ($\text{C}_2=\text{O}$), 148.00-111.05 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 55.69, 55.65 ppm’de pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu karbonları ($2 \times \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 55.38 ppm’de ise CH karbonu temsil edilmektedir.

3.2.14. P5A Bileşiğinin 4-Nitro Benzaldehit ve N-Metil İndol ile Reaksiyonu

P5A Bileşiği, 4-nitrobenzaldehit ve N-metil indol; genel sentez yöntemine göre 24 saat 110 °C de etüvde ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Ham ürün bütanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HNİ5-A**) olduğu anlaşıldı. 0,53 g (verim: % 86). Erime nok.: 226°C’dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 1-(N-[1-metil-1H-indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1H-pirimidin-2-on (**HNİ-5A**) şeklinde ve kapalı formülünün $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6$ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.



Şekil 3. 42. HNİ-5A Bileşiğinin FT-IR spektrumu



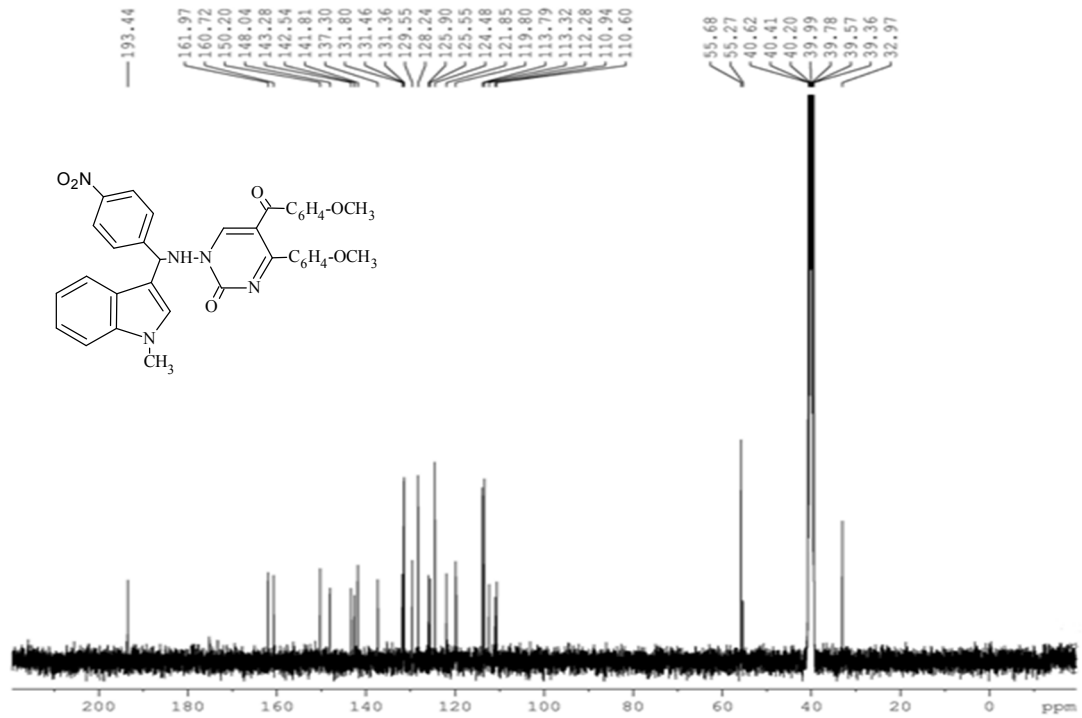
Şekil 3. 43. HNI-5A Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 3.42’de verilen ATR tekniği ile alınmış olan **HNI-5A** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3211 cm^{-1} ’de görülen pik N-H bağları gerilme titreşimlerine, 3088 , 2930 , 2843 cm^{-1} ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1659 , 1641 cm^{-1} ’deki pikler moleküldeki karbonil gruplarına ($\text{C}=\text{O}$) ait titreşimlerdir. 1607 , 1575 , 1510 , 1500 cm^{-1} ‘de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ titreşimlerini 1335 , 1248 cm^{-1} ‘de görülen pikler $\text{O}=\text{N}=\text{O}$ titreşimlerini temsil etmektedir.

Şekil 3.43’de **HNI-5A** bileşiğinin DMSO’da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde 10.14 ppm ’deki singlet pik moleküldeki NH protonunu, 8.78 ppm ’de görülen singlet pik pirimidin halkasının C_6H protonunu, 8.29 - 6.55 ppm aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları (17H), 6.53 ppm ’de görülen singlet pik CH protonunu, 3.72 ppm ’de görülen singlet pik indol halkasına bağlı metil grubu protonlarını, 3.63 , 3.62 ppm ’de görülen iki singlet pik ise pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu protonlarını ($2 \times \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içersindedir.

Kimyasal Kayma:	10.14	8.78	8.29-6.55	6.53	3.72	3.63, 3.62
Proton Sayıları:	1	1	17	1	3	6

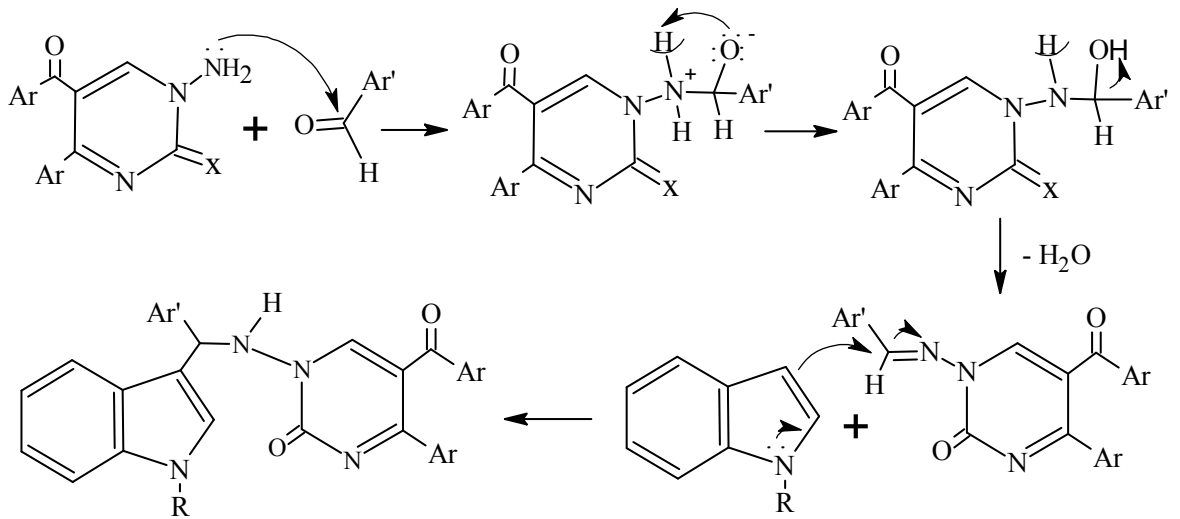


Şekil 3. 44. HNI-5A Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Şekil 3.44'de verilen, DMSO'te çözülerek alınan **HNI-5A** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 193.44 ppm'deki pik benzoil karbonil karbonunu ($\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$), 161.97, 160.72 ppm' de metoksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonları, 150.20 ppm'de pirimidin karbonil karbonu ($\text{C}_2=\text{O}$), 148.04-110.60 ppm aralığında aromatik halka karbonları, 55.68 ppm'de pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu karbonları ($2 \times \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 55.27 ppm'de CH karbonu, 32.97 ppm'de ise indol halkasına bağlı metil grubu karbonu (NCH_3) temsil edilmektedir.

3.2.15. Gramin Türevi Bileşiklerin Muhtemel Oluşum Mekanizması

Reaksiyon, amino grubunun aldehit karboniline nükleofilik atağı ile gerçekleşmektedir. Bu işlem sonucunda bir mol su çıkmakta ve imin türevi ara ürün oluşmaktadır. Daha sonra ortama ilave edilen indolün aktif olan 3. konumunun iminin pozitif karbonuna atağı sonucu gramin türevi yeni bileşik oluşmaktadır. Aldehit olarak benzaldehit ve *p*-nitro benzaldehit kullanılmıştır [118].



3.3. Ditiyokarbonoimidat Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Yöntem

Tek kap (one-pot) reaksiyonu olarak bilinen çok bileşenli reaksiyon türleri günümüzde oldukça popüler hale gelmiştir. Bazı organik bileşiklerin kolay ve hızlı bir şekilde sentez edilmesi nedeniyle bu tip reaksiyonlar oldukça ilgi çekici ve sentetik açıdan önemli reaksiyonlardır. Pek çok çeşidi olan bu reaksiyonlardan birisi de karbondisülfür ile reaksiyonlardan ele geçen organosülfür grubundan olan ditiyokarbonoimidat veya ditiyokarbamat türevleridir.

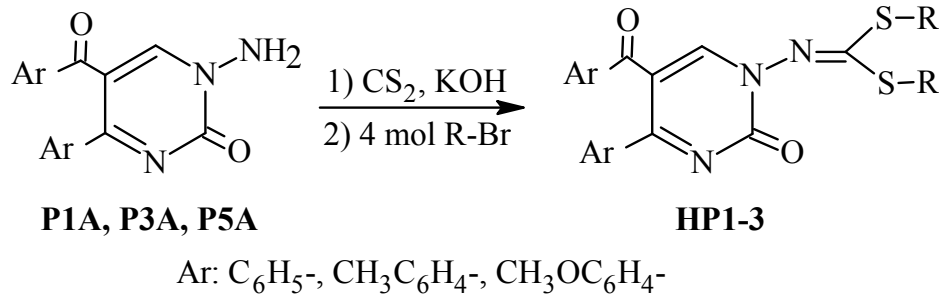
Organik ditiyokarbonoimidatlar/ditiyokarbamatlar (DTC) pek çok alanda kullanılmaktadır. Biyolojik özellikleri nedeniyle ilaç keşfinde önemli bir potansiyele sahiptir. Güçlü şelat yapıcı özelliğe sahip DTC'ların yaygın kullanımları en çok tarım sektöründedir [119-121]. Pestisit ve fungusitler ile mücadelede oldukça etkilidir. İnsan vücuduna oldukça zararlı olan ve tüm dünyada böcek ilacı olarak kullanılan bu

bileşikler, aşırı maruz kalındığında (özellikle tarım işçilerinde) böbrek yetmezliği, nefritik sendrom, aşırı kilo kaybına ve karaciğerde tahribata neden olmaktadır. Ayrıca; lösemi kanserine ve lenfomaya neden olabilecek riskler taşıdığı tartışılmaktadır. Buna rağmen bazı türevlerinin, metal zehirlenmelerinde ve tümörlerde tedavi amaçlı kullanılabilmesine dair çalışmalar da mevcuttur [122-125].

DTC'lar çinko, magnezyum, bakır, kadmiyum, nikel gibi metallerle kolaylıkla renkli kompleksler oluşturmaktadır. Bazı bileşiklerinin antioksidan özellik de taşımaları bu bileşikleri daha kıymetli hale getirmektedir. Bugün DTC yıllık tüketiminin 25.000 ila 35.000 metrik ton olduğu, çoğunun mantar ilaçları olarak uygulandığı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1988 ve 2005) tarafından tehlikeli olarak sınıflandırıldığı bildirilmektedir [126].

Çalışmalarımızda reaksiyonlar için gerekli parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle en uygun reaksiyon şartları belirlenmeye çalışılmış ve bir seri reaksiyon denemeleri yapılarak reaksiyon şartları aşağıdaki gibi optimize edilmiştir.

1 mmol uygun *N*-pirimidinamin bileşiği yaklaşık olarak 20 mL DMF'de çözüldü. Üzerine 0,06 g (1 mmol) KOH'ın 10 mL sudaki çözeltisi eklendi. Beş dakika çalkaladıktan sonra 0,18 mL (3 mmol) CS₂ damla damla ilave edildi. Reaksiyon balonu geri soğutucuya takılıp hafif ısıtılarak yaklaşık 20 dakika karıştırıldı. Ardından ısıtma işlemi durdurularak oda sıcaklığına soğutuldu. Daha sonra 4 mmol alkil halojenür damla damla reaksiyon balonuna eklendi. Tekrar geri soğutucuya takılarak 4-6 saat kaynatıldı. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve yaklaşık 50 mL buz-su üzerine eklenip 2-3 saat karıştırıldı. Çözelti rengi bulandı ancak çökme olmadı. Bunun üzerine reaksiyon balonuna dietileter eklenip çekme işlemi uygulandı. Ayrılan organik faz üzerine petrol eteri eklenip ham ürün çöktürüldü ve vakumda süzüldü. Ditiyokarbonoimidat türevi bileşiklerin oluşum reaksiyonları aşağıda verilmiştir.



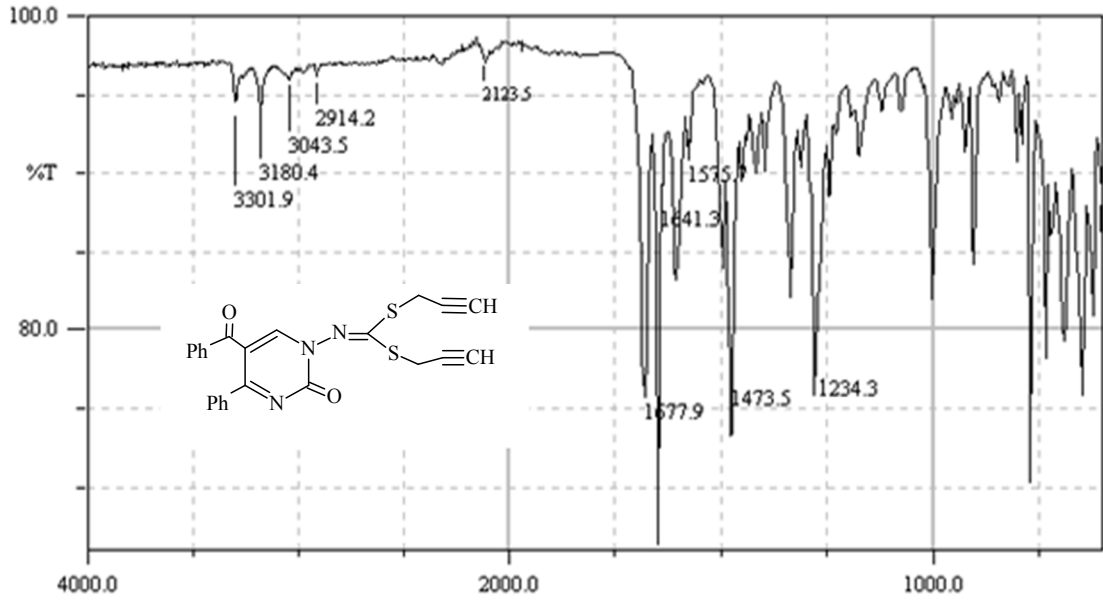
Şekil 3. 45. Ditiyokarbonoimidat/ditiyokarbamat türevlerinin genel sentezi

Bileşik kodu	R	Ar
HP-1	-CH ₂ -C≡CH	-Ph
HP-2	-CH ₂ -C≡CH	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ -
HP-3	-CH ₂ -C≡CH	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ -

3.3.1. P1A Bileşiğinin Karbondisülfür ve Propargilbromür ile Reaksiyonu

P1A Bileşiği, CS₂ ve propargil bromür genel sentez yöntemine göre 4 saat DMF’de geri soğutucu altında ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün propanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HP-1**) olduğu anlaşıldı. 0,29 g (verim: % 66). Erime nok.: 148 °C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; dipropargil(5-benzoil-4-fenil-2-okso-1(2*H*)-pirimidinil)ditiyokarbonoimidat (**HP-1**) şeklinde olduğu ve kapalı formülünün C₂₄H₁₇N₃O₂S₂ olduğu elemental ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.46’de **HP-1** bileşiğinin ATR tekniğiyle alınmış FT-IR spektrumunda 3302 cm⁻¹ ‘deki pik asetilenik ≡C—H grubu titreşimlerine, 3043, 2914 cm⁻¹ ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 2124 cm⁻¹’deki pik alkin grupları C≡C titreşimlerine, 1678 ve 1641 cm⁻¹’deki pik halkadaki karbonil gruplarına, 1576, 1474 cm⁻¹’de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerine aittir. 1234 cm⁻¹ ‘deki pik ise C-S-C titreşimlerini temsil etmektedir.



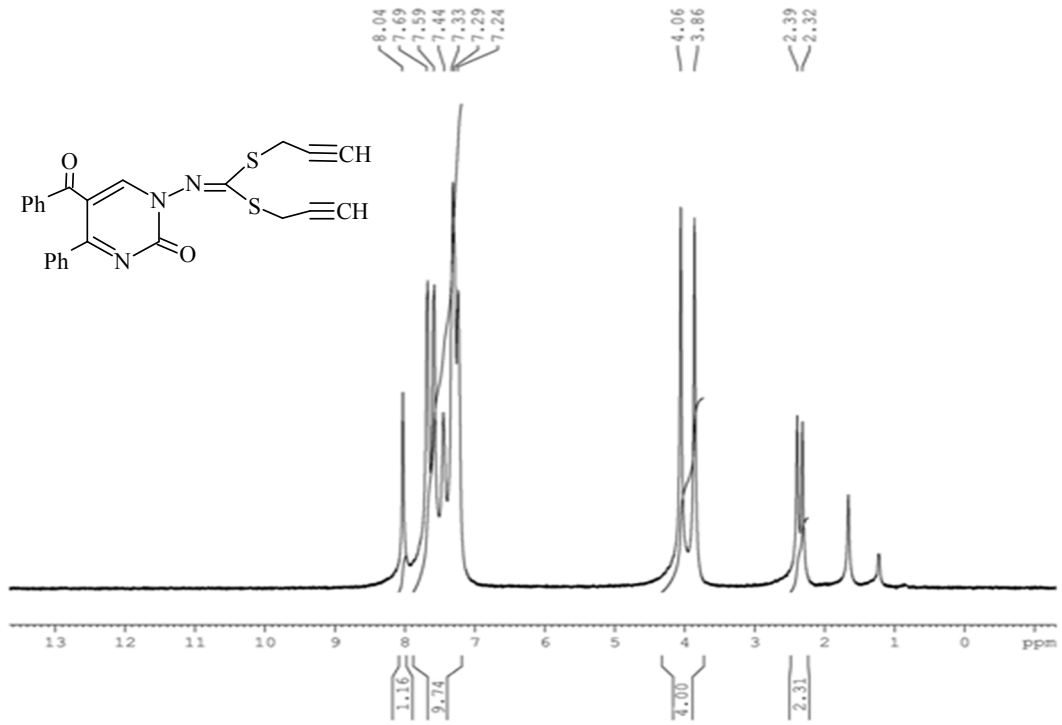
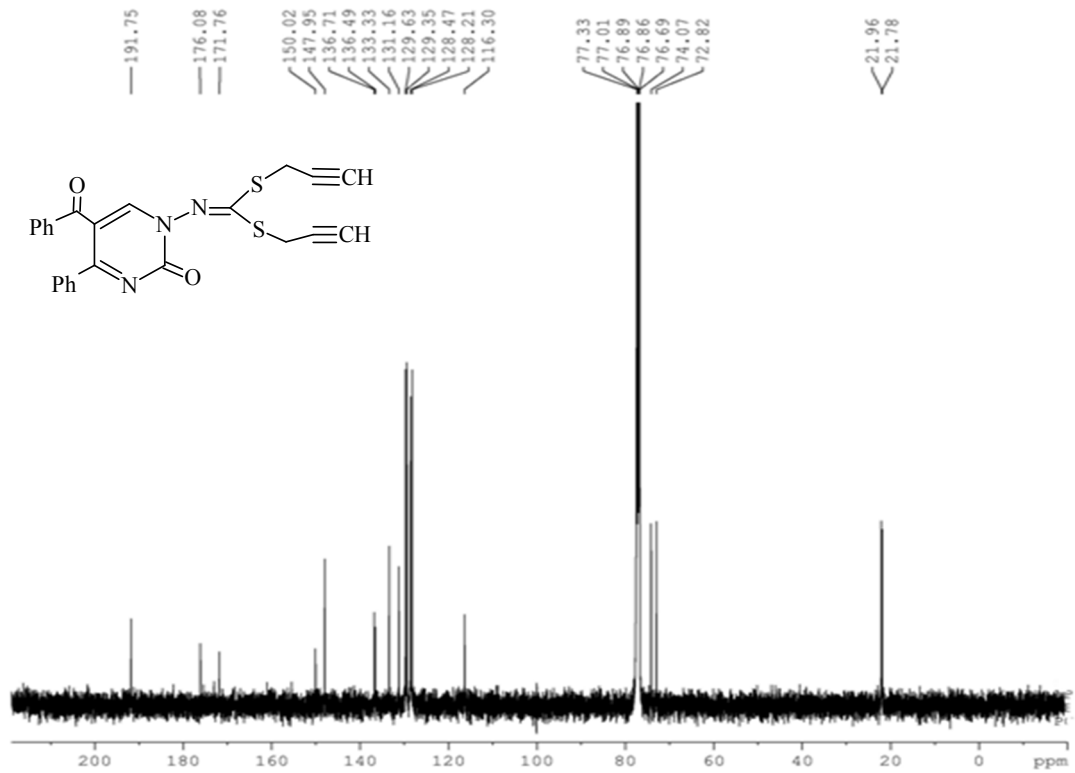
Şekil 3. 46. HP-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.47'deki **HP-1** bileşiğinin CDCl_3 'da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre 8.04 ppm'deki singlet pik pirimidin halkasının C_6H protonunu, 7.69-7.24 ppm aralığında görülen multipler pikler aromatik protonları, 4.06, 3.86 ppm' deki ikili singlet pikler metilen grupları (CH_2) protonları, 2.39, 2.32 ppm'de görülen iki singlet pik ise asetilenik ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) protonları temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

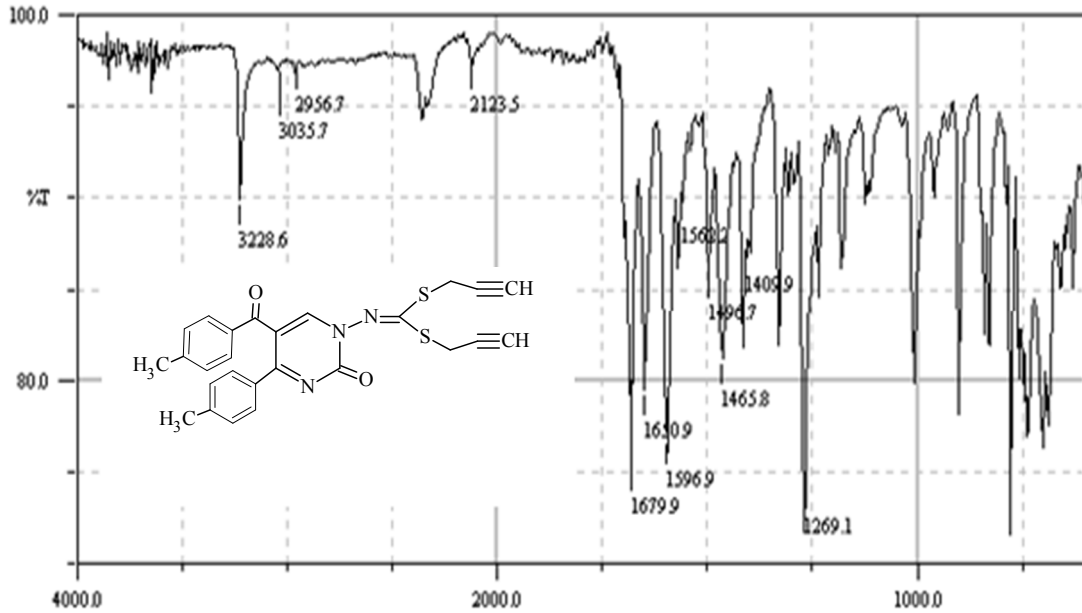
Kimyasal Kayma:	8.04	7.69-7.24	4.06, 3.86	2.39, 2.32
Proton Sayıları:	1	10	4	2

Şekil 3.48'de verilen **HP-1** bileşiğinin CDCl_3 'da çözülerek alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu ise aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 191.75 ppm'de Ph-C=O , 176.08 ppm'de N=C-S_2 , 171.76 ppm'de $\text{C}_2=\text{O}$, 150.02-116.30 ppm aralığında aromatik ve halka C 'ları, 74.07, 72.82 ppm'de asetilenik $2 \times -\text{C}\equiv\text{CH}$ karbonları, 21.96, 21.78 ppm'de $2 \times \text{CH}_2$ karbonları temsil edilmektedir.

Şekil 3. 47. HP-1 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ SpektrumuŞekil 3. 48. HP-1 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

3.3.2. P3A Bileşiğinin Karbondisülfür ve Propargilbromür ile Reaksiyonu

P3A Bileşiği, CS₂ ve propargil bromür genel sentez yöntemine göre 4 saat DMF’de geri soğutucu altında ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün i-propanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HP-2**) olduğu anlaşıldı. 0,27 g (verim: % 61). Erime nok.: 175 °C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; dipropargil[5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-2-okso-1(2*H*)-pirimidinil]ditiyokarbonimidat (**HP-2**) şeklinde olduğu ve kapalı formülünün C₂₆H₂₁N₃O₂S₂ olduğu elemental ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

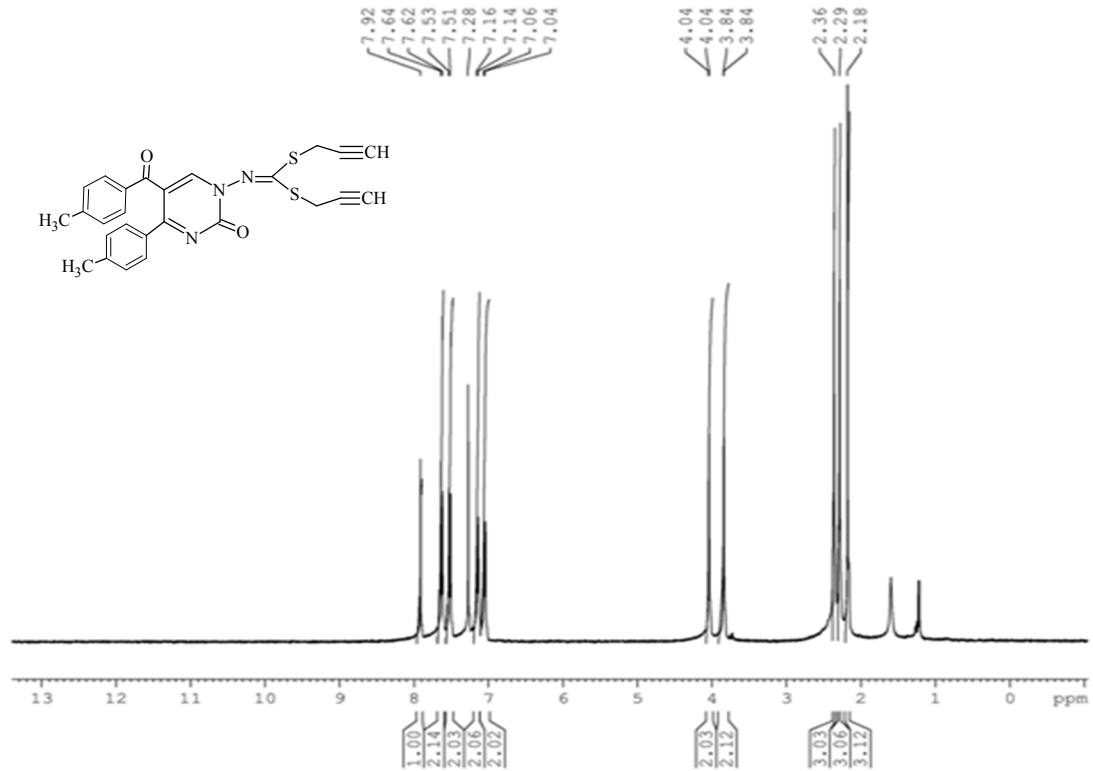


Şekil 3. 49. HP-2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.49’de **HP-2** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3229 cm⁻¹ ‘deki pik asetilenik ≡C—H grubu titreşimlerine, 3036, 2957 cm⁻¹ ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 2123 cm⁻¹’deki pik alkin grupları C≡C titreşimlerine, 1680 ve 1641 cm⁻¹’deki pik halkadaki karbonil gruplarına, 1597, 1563, 1497 ve 1466 cm⁻¹’de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerine aittir. 1269 cm⁻¹ ‘deki pik ise C-S-C titreşimlerini temsil etmektedir.

Şekil 3.50’deki **HP-2** bileşiğinin CDCl₃’da çözülerek alınan ¹H-NMR spektrumuna göre 7.92 ppm’deki singlet pik pirimidin halkasının C₆H protonunu, 7.64-7.04 ppm

aralığında görülen multipler piklerin aromatik protonları, 4.04, 3.84 ppm aralığındaki ikili dublet pikler metilen grupları (CH_2) protonlarını, 2.36 ppm 'de görülen singlet pik iki asetilenik ($\equiv\text{CH}$) protonlarını, 2.29, 2.18 ppm 'de görülen iki singlet pik ise pirimidin halkasındaki benzenlere bağlı metil grubu (CH_3) protonlarını temsil etmektedir.

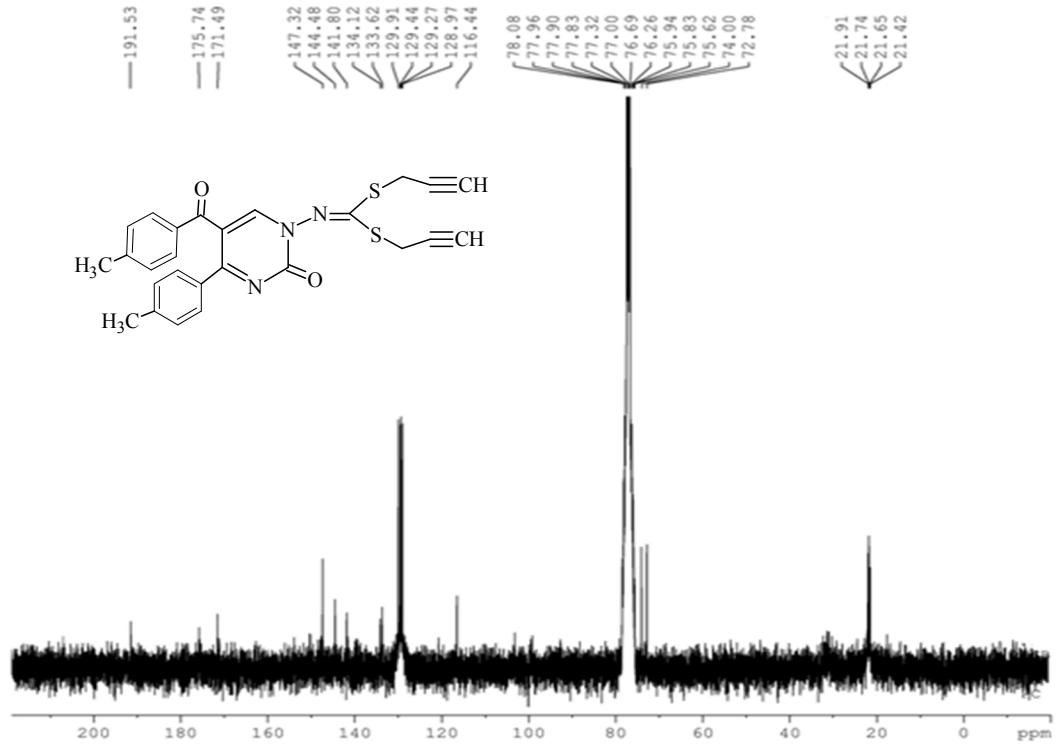


Şekil 3. 50. HP-2 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	7.92	7.64-7.04	4.04, 3.84	2.36, 2.29	2.18
Proton Sayıları:	1	8	4	6	2

Şekil 3.51'de verilen **HP-2** bileşiğinin CDCl_3 'te çözülerek alınan ^{13}C -NMR spektrumu ise aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 191.53 ppm'de Ph-C=O , 175.74 ppm'de N=C-S_2 , 171.49 ppm'de $\text{C}_2=\text{O}$, 147.32-116.44 ppm aralığında aromatik ve halka C 'ları, 74.00, 72.78 ppm'de asetilenik $2 \times -\text{C}\equiv\text{CH}$ karbonları, 21.91, 21.74 ppm'de $2 \times \text{CH}_2$, 21.65, 21.42 ppm 'de $2 \times \text{CH}_3$ karbonları temsil edilmektedir.

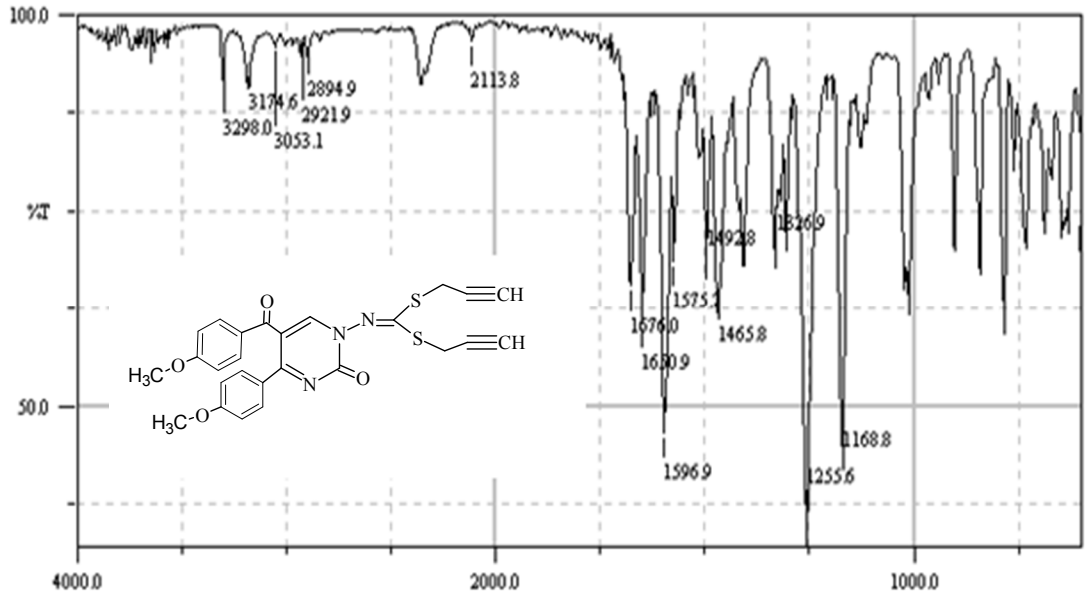


Şekil 3. 51. HP-2 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

3.3.3. P5A Bileşiğinin Karbondisülfür ve Propargilbromür ile Reaksiyonu

P5A Bileşiği, CS_2 ve propargil bromür genel sentez yöntemine göre 4 saat DMF’de geri soğutucu altında ısıtılarak ürün elde edildi. Ham ürün bütanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HP-3**) olduğu anlaşıldı. 0,38 g (verim: % 76). Erime nok.: 154 °C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; dipropargil[5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-2-okso-1(2*H*)-pirimidinil] ditiyokarbonoimidat (**HP-3**) şeklinde olduğu ve kapalı formülünün $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ olduğu elemental ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

Şekil 3.52’de **HP-3** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3298 cm^{-1} ‘deki pik asetilenik $\equiv\text{C}-\text{H}$ grubu titreşimlerine, 3053 , 2922 ve 2895 cm^{-1} ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 2114 cm^{-1} ’deki pik alkin grupları $\text{C}\equiv\text{C}$ titreşimlerine, 1676 ve 1651 cm^{-1} ’deki pik halkadaki karbonil gruplarına, 1597 , 1575 , 1497 ve 1466 cm^{-1} ’de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları $\text{C}\equiv\text{C}$ ve $\text{C}\equiv\text{N}$ titreşimlerine aittir. 1256 cm^{-1} ‘deki pik ise C-S-C titreşimlerini temsil etmektedir.

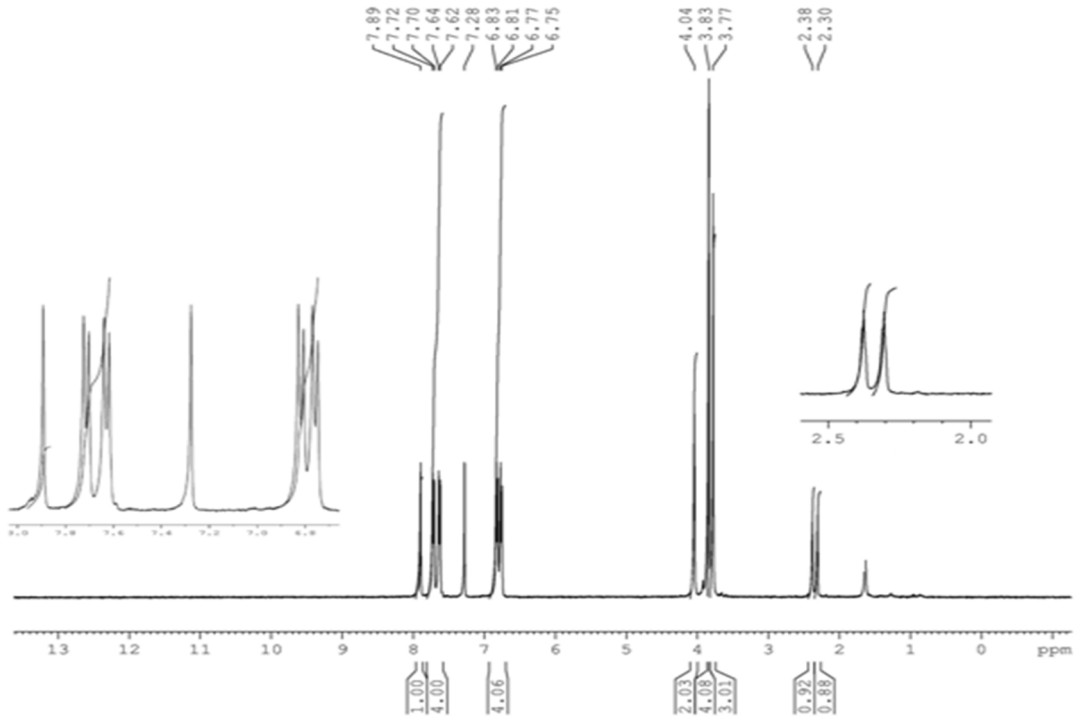


Şekil 3. 52. HP-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

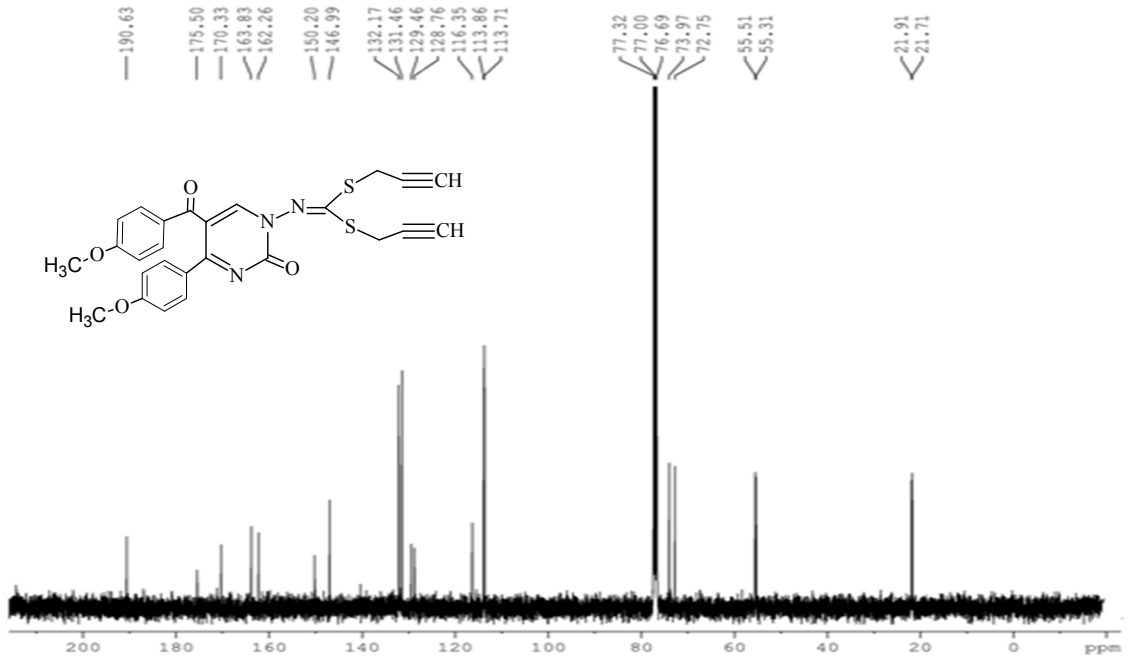
Şekil 3.53'deki **HP-3** bileşiğinin CDCl_3 'te çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre 7.89 ppm'deki singlet pik pirimidin halkasının C_6H protonunu, 7.72-6.75 ppm aralığında görülen multipler piklerin aromatik protonları, 4.04, 3.83 ppm aralığındaki ikili singlet pikler metilen grupları (CH_2) protonlarını, 3.83 ppm 'de çakışan ve 3.77 ppm 'de görülen singlet pikler pirimidin halkasındaki benzenlere bağlı metoksi grubu (CH_3O) protonlarını, 2.38, 2.30 ppm'de görülen iki singlet pik ise asetilenik ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) protonları temsil etmektedir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisinde.

Kimyasal Kayma:	7.89	7.72-6.75	4.04, 3.83	3.83, 3.77	2.38, 2.30
Proton Sayıları:	1	8	4	6	2



Şekil 3. 53. HP-3 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



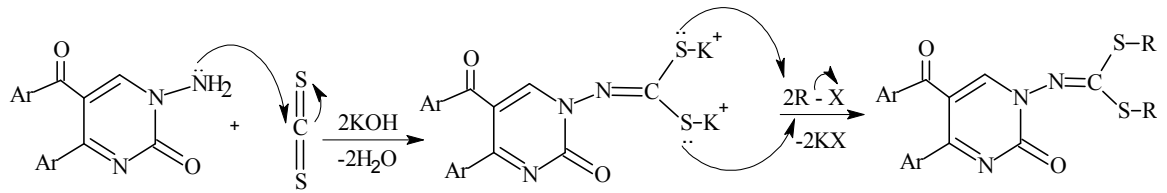
Şekil 3. 54. HP-3 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Şekil 3.54'de verilen **HP-3** bileşiğinin CDCl_3 'da çözülerek alınan ^{13}C -NMR spektrumu ise aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 190.63 ppm'de Ph-C=O ,

ppm'de $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{S}_2$, 170.33 ppm'de $\underline{\text{C}}_2=\text{O}$, 163.83, 162.26 ppm' de metoksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonları, 150.20-113.71 ppm'de aromatik ve halka C'ları, 73.97, 72.75 ppm'de asetilenik $2x \text{C}\equiv\text{CH}$ karbonları, 55.51, 55.31 ppm'de pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu karbonları ($2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 21.91, 21.71 ppm'de $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2$ karbonları temsil edilmektedir.

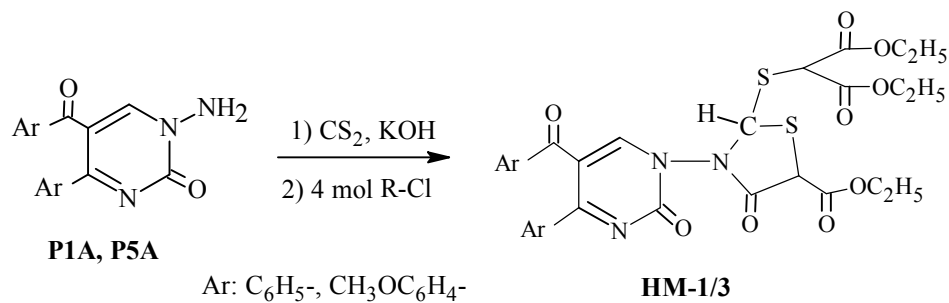
3.3.4. HP1 / HP3 Bileşiklerinin Muhtemel Oluşum Mekanizması

Reaksiyon, önce bazik ortamda amino grubunun karbondisülfüre nükleofilik atağı ile başlamaktadır. Bu işlem sonucunda dipotasyumditiyokarbamat tuzu oluşmakta ve 2 mol su ayrılmaktadır. Daha sonra ortama ilave edilen alkil halojenür ile nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu gerçekleşip dialkilditiyokarbonoimidat türevleri oluşmakta ve 2 mol KBr tuzu ortamdan uzaklaşmaktadır. Alkil halojenür olarak propargil bromür kullanılmıştır [126].



3.4. N-Pirimidinaminlerin Karbondisülfür ve Dietilkloromalonat ile Reaksiyonları

Reaksiyonlar, bir önceki kısımda verilen "Ditiyokarbonoimidat türevi bileşiklerin sentezi için Genel Yöntem" e göre aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

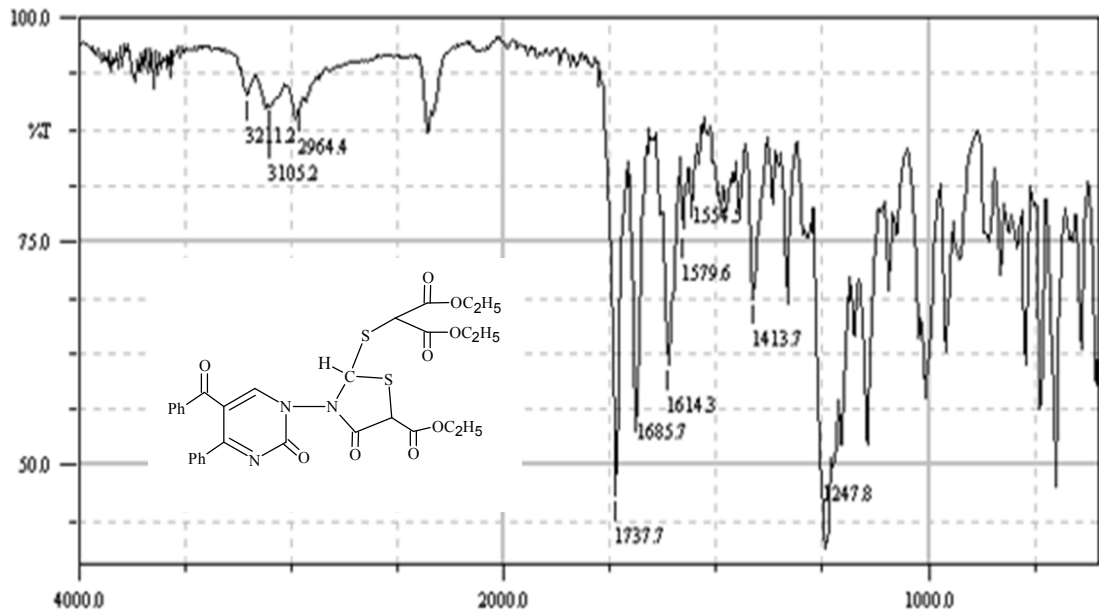


Şekil 3. 55. Pirimidin amin bileşiklerinin CS_2 ve dietilkloromalonat ile reaksiyonu

Bileşik kodu	R	Ar
HM-1	-CH(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂	-Ph
HM-3	-CH(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ -

3.4.1. P1A Bileşiğinin Karbondisülfür ve Dietilkoromalonat ile Reaksiyonu

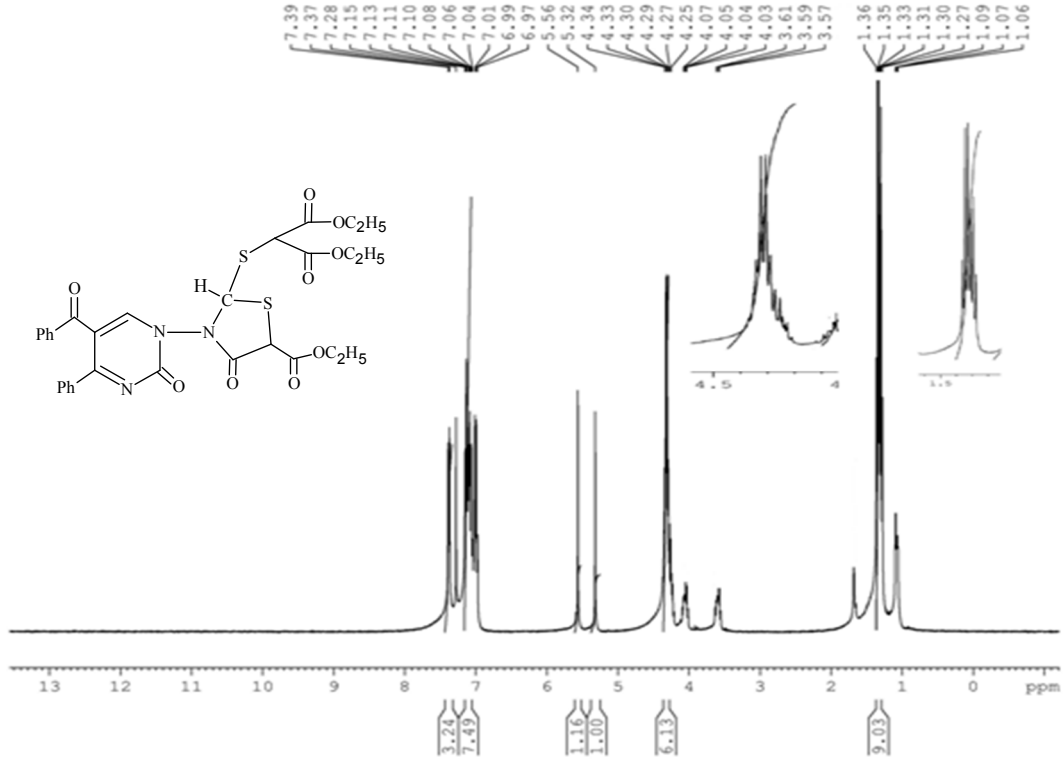
P1A Bileşiği, CS₂ ve dietilkoromalonat genel sentez yöntemine göre 6 saat DMF’de geri soğutucu altında kaynatılarak ürün elde edildi. Ham ürün bütanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HM-1**) olduğu anlaşıldı. 0,37 g (verim: % 58). Erime nok.: 130 °C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-benzoil-4-fenil-2-okso-1(2*H*)-[4-etilmetanoat-2-(dietilpropandioat-tiyo)-1,3-tiazol-5-on-1-il]pirimidin (**HM-1**) şeklinde olduğu ve kapalı formülünün C₃₀H₂₈N₃O₉S₂ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.



Şekil 3. 56. HM-1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.56’deki **HM-1** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3105, 2964 cm⁻¹ ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H bağları gerilme titreşimlerine, 1738 cm⁻¹’deki şiddetli pik ester grupları C=O titreşimlerine, 1686 cm⁻¹’deki pik halkadaki karbonil gruplarına,

1614, 1580, 1553 cm^{-1} 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ titreşimlerine aittir. 1248 cm^{-1} 'deki pik ise C-S-C titreşimlerini temsil etmektedir.



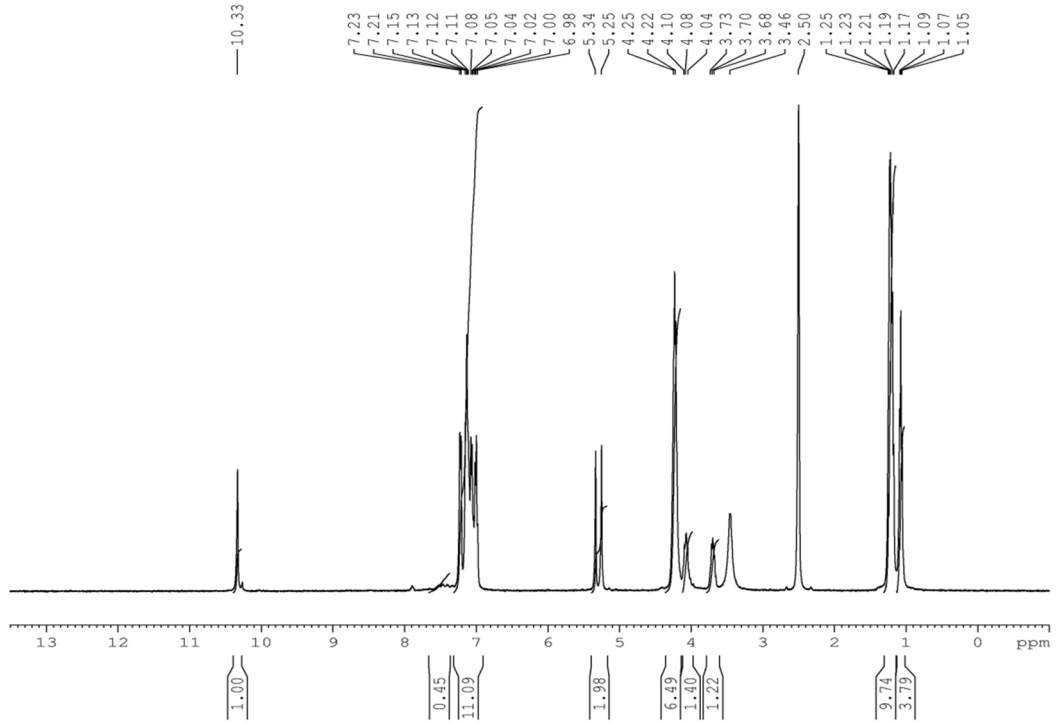
Şekil 3. 57. HM-1 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

Şekil 3.57'deki **HM-1** bileşiğinin CDCl_3 'te çözülerek alınan ^1H -NMR spektrumuna göre 7.39-6.97 ppm aralığında görülen multipl piklerin aromatik protonları, 5.56, 5.32 ppm deki iki singlet pik (CH) protonlarını, 4.34-4.25 ppm aralığında görülen multipl pik üç adet metilenoksi grubu (OCH_2) protonlarını, 1.36-1.27 ppm'de görülen multipl pik ise üç adet metil grubu (CH_3) protonlarını temsil etmektedir.

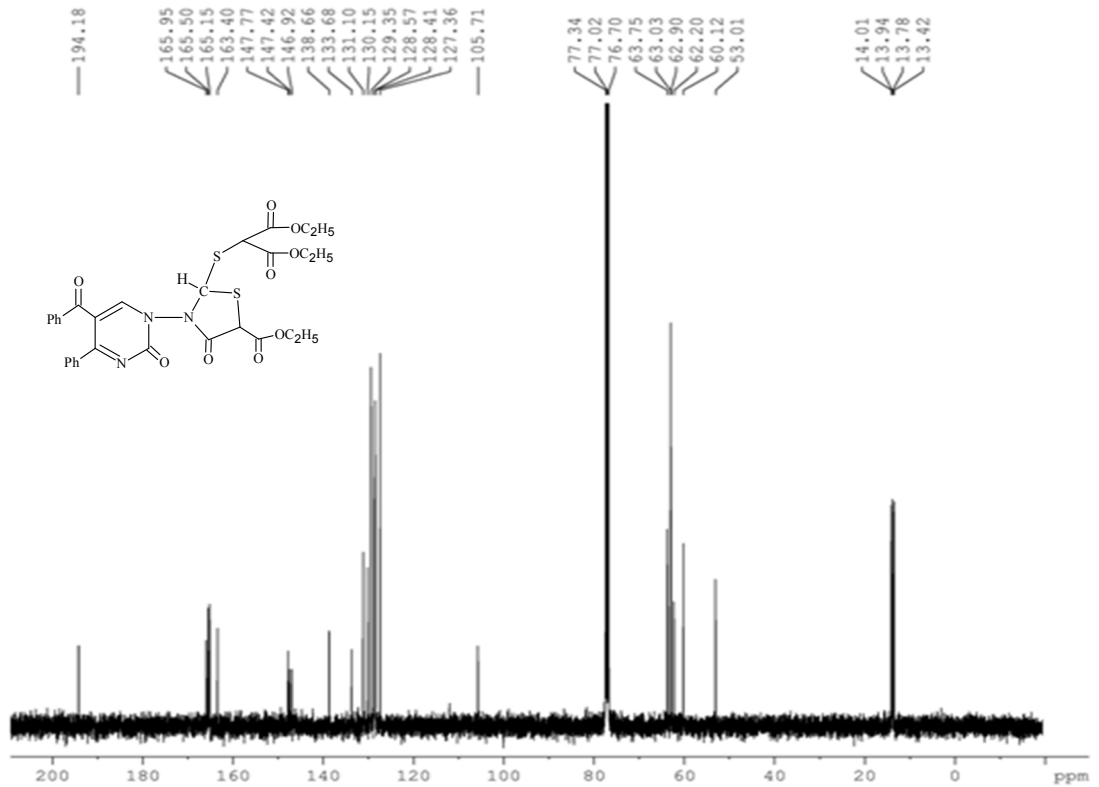
Değerlendirme için bileşiğin DMSO da çözülerek alınan ^1H -NMR spektrumu da şekil 3.58'de verilmiştir.

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içerisindedir.

Kimyasal Kayma:	7.39-6.97	5.56, 5.32	4.34, 4.25	1.36-1.27
Proton Sayıları:	11	2	6	9



Şekil 3. 58. HM-1 Bileşiğinin DMSO 'daki ^1H -NMR Spektrumu

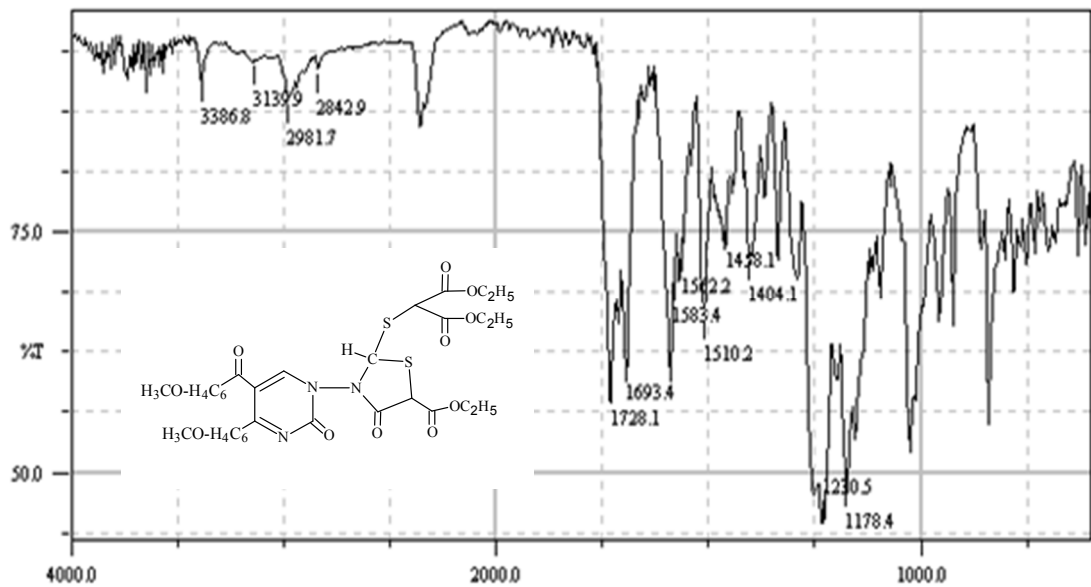


Şekil 3. 59. HM-1 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Şekil 3.59’de verilen **HM-1** bileşiğinin CDCl_3 ’da çözülerek alınan ^{13}C -NMR spektrumu ise aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 194.18 ppm’de Ph-C=O , 165.95, 165.50, 165.15, 163.40 ppm’de moleküldeki C=O grupları, 147.77-105.71 ppm aralığında aromatik ve halka C’ları, 63.75, 63.03, 62.90 ppm’de $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, 62.20, 60.12, 53.01 ppm’de $3 \times \text{CH}$ karbonları, 14.01-13.42 ppm aralığında ise $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ karbonları temsil edilmektedir.

3.4.2. P5A Bileşiğinin Karbondisülfür ve Dietilkoromalonat ile Reaksiyonu

P5A Bileşiği, CS_2 ve dietilkoromalonat genel sentez yöntemine göre 6 saat DMF’de geri soğutucu altında kaynatılarak ürün elde edildi. Ham ürün i-propanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. TLC ile yapılan kontrollerde başlangıç maddelerinden farklı yeni bir bileşik (**HM-3**) olduğu anlaşıldı. 0,43 g (verim: % 62). Erime nok.: 149°C ‘dir. Bileşiğin IUPAC adlandırmasının; 5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-2-okso-1(2*H*)-[4-etilmetanoat-2-(dietilpropandioat-tiyo)-1,3-tiazol-5-on-1-il]pirimidin (**HM-3**) şeklinde olduğu ve kapalı formülünün $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}_2$ şeklinde olduğu elementel ve spektral analizler sonucunda anlaşılmıştır.

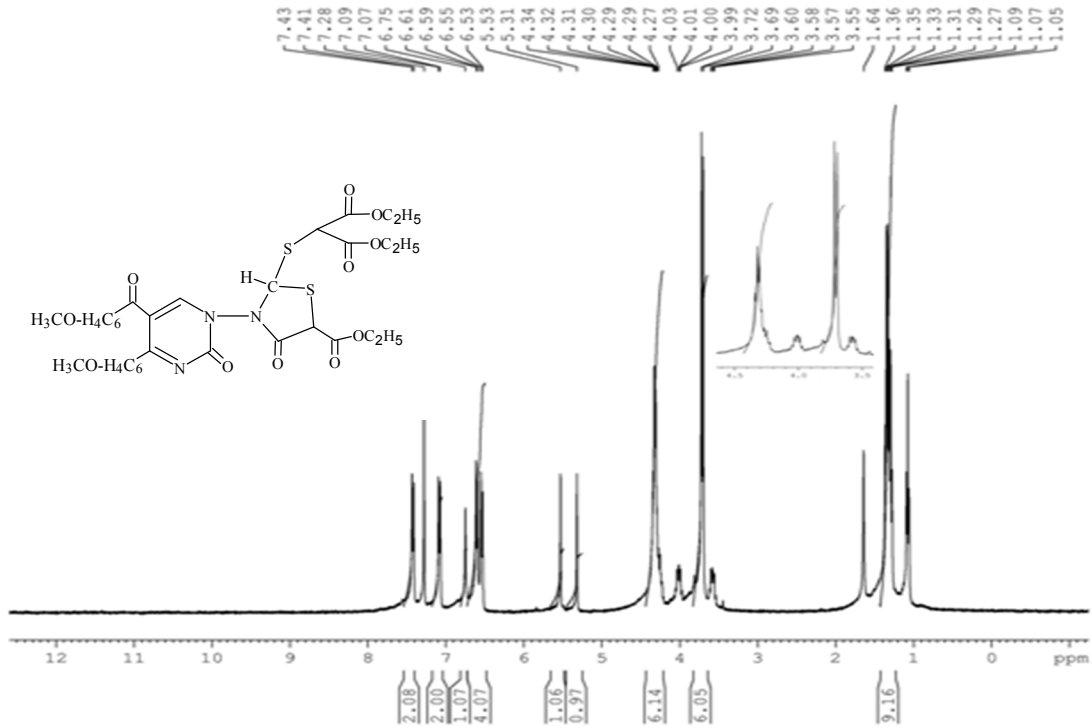


Şekil 3. 60. HM-3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 3.60’daki **HM-3** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3080 , 2982 ve 2843 cm^{-1} ‘de görülen pikler aromatik ve alifatik C-H bağları gerilme titreşimlerine, 1728 cm^{-1} ’deki

şiddetli pik ester grupları C=O titreşimlerine, 1693 cm^{-1} 'deki pik halkadaki karbonil ve benzoil gruplarına, 1583,1562, 1510, 1458 cm^{-1} 'de görülen pikler fenil ve pirimidin halkaları C=C ve C=N titreşimlerine aittir. 1230, 1068 cm^{-1} 'deki şiddetli pik grubu ise C-O-C (ester grubu) asimetrik ve simetrik gerilme titreşimlerini ve 1178 cm^{-1} deki pik te muhtemelen C-S-C grubu gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.

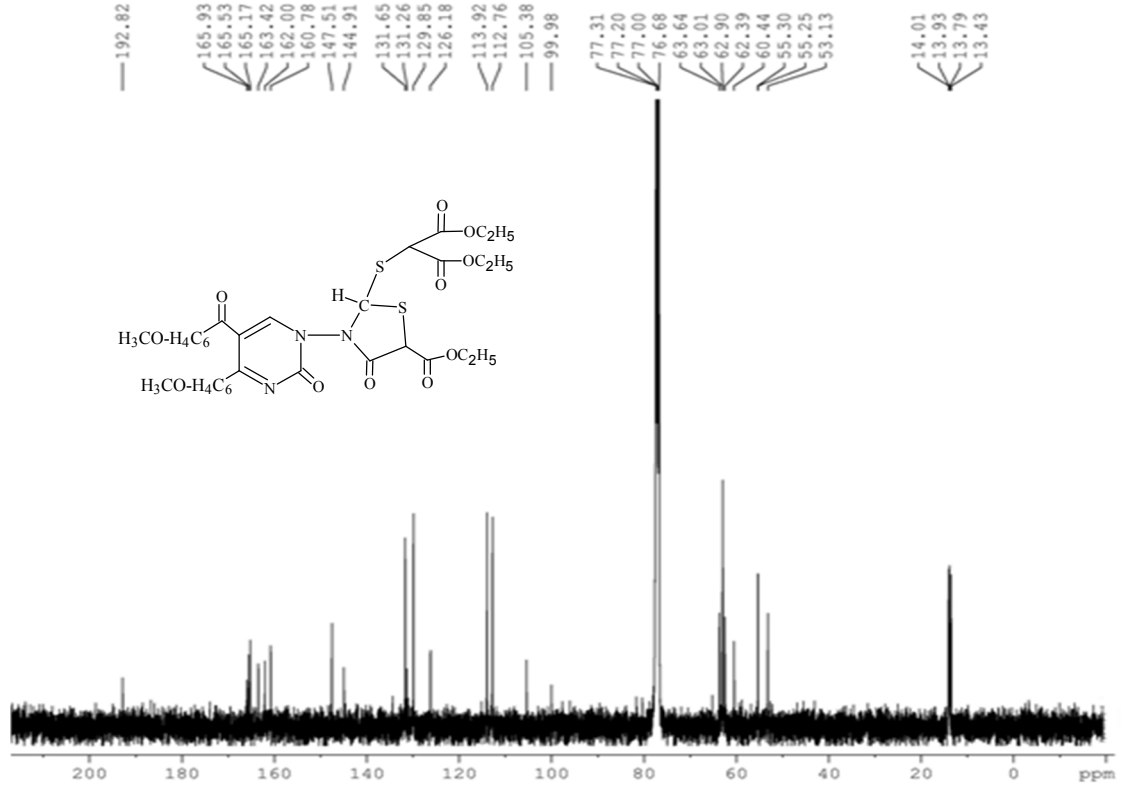
Şekil 3.61'deki **HM-3** bileşiğinin CDCl_3 'da çözülerek alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre 7.43-6.53 ppm aralığında görülen multiplerin aromatik protonları, 5.53, 5.31 ppm deki iki singlet pikler (CH) protonlarını, 4.34-4.27 ppm'de görülen multiplerin üç adet metilen grubu (CH_2) protonlarını, 3.72, 3.69 ppm'de görülen singlet pikler pirimidin halkasındaki benzenlere bağlı metoksi grubu (CH_3O) protonlarını, 1.36-1.27 ppm'de görülen multiplerin ise üç adet metil grubu (CH_3) protonlarını temsil etmektedir.



Şekil 3. 61. HM-3 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

Spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırıldığında bulunan proton sayıları elementel analiz ile uyum içersindedir.

Kimyasal Kayma: 7.43-6.53 5.53, 5.31 4.34, 4.27 3.72, 3.69 1.36-1.27
 Proton Sayıları: 9 2 6 6 9



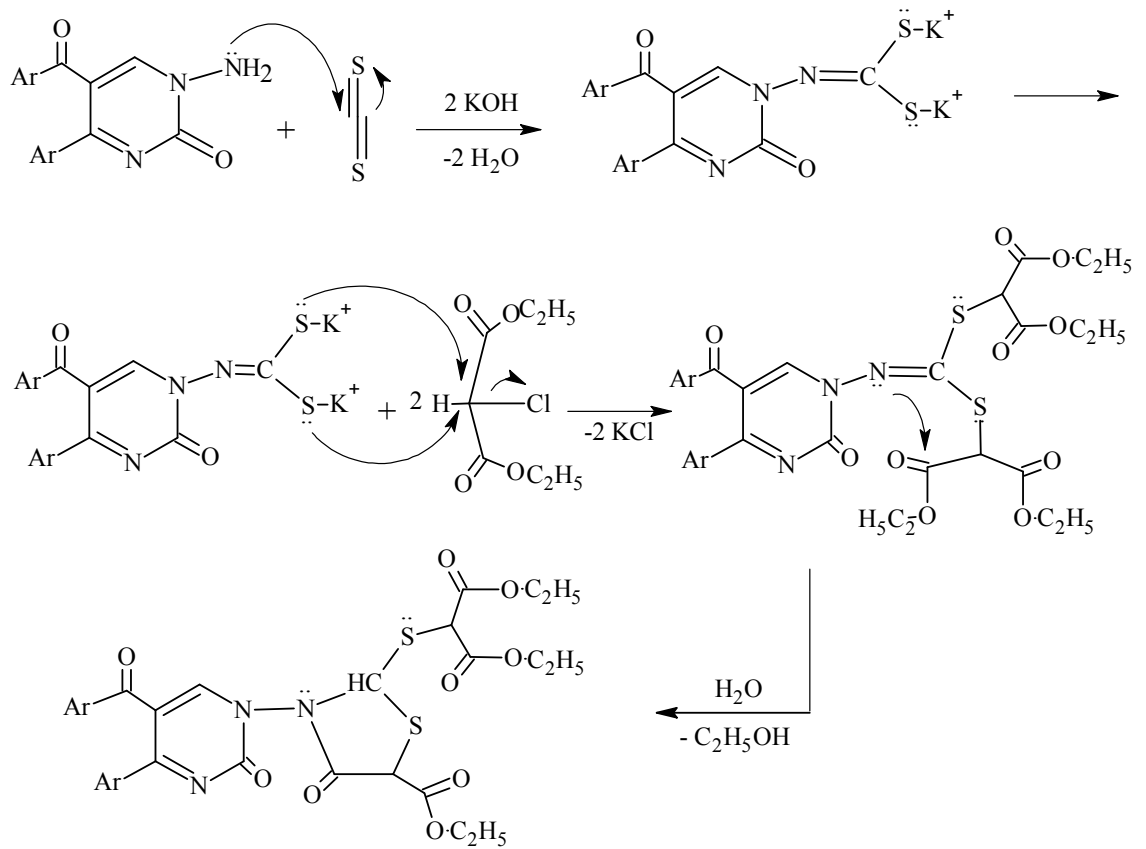
Şekil 3. 62. HM-3 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.62’de verilen **HM-3** bileşiğinin CDCl₃’da çözülerek alınan ¹³C-NMR spektrumu ise aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır. Spektruma göre 192.82 ppm’de Ph-C=O, 165.93, 165.53, 165.17, 163.42 ppm’de C=O, 162.00, 160.78 ppm’ de metoksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonları, 147.51-105.38 ppm aralığında aromatik ve halka C’ları, 63.64, 63.01, 62.90 ppm’de 3x OCH₂CH₃, 62.39, 60.44 ppm’de pirimidin halkasındaki aril gruplarına bağlı metoksi grubu karbonları (2 x CH₃OC₆H₄), 55.30, 55.25, 53.13 ppm’de 3 x CH karbonları, 14.01-13.43 ppm aralığında ise metil grubu (3x OCH₂CH₃) karbonları temsil edilmektedir.

3.4.3. HM1 ve HM3 Bileşiklerinin Muhtemel Reaksiyon Mekanizması

Reaksiyon, önce bazik ortamda amino grubunun karbondisülfüre nükleofilik atağı ile başlamaktadır. Bu işlem sonucunda dipotasyumditiyokarbamat tuzu oluşmakta ve 2 mol

su ayrılmaktadır. Daha sonra ortama ilave edilen dietilkloromalonat ile nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu gerçekleşip dialkilditiyokarbonoimidat türevleri oluşmakta ve 2 mol KCl tuzu ortamdan uzaklaşmaktadır. Ancak reaksiyon bu aşamada sonlanmayıp serbest elektron çifti içeren azot, dietilmalonatlardan birinin karbonil grubuna atak ederek halkalı bir yapı oluşturmaktadır. Böylece ortamdan bir mol etoksi grubu da ayrılarak tiazolo-pirimidin türevi yeni bileşik elde edilmektedir.



4. BÖLÜM

BULGULAR

Bu araştırmada deneylerin nasıl yapıldığı, deney metotlarının ve sentez edilen yeni bileşiklerin reaksiyon şartlarının nasıl olduğu, bundan önceki deneysel çalışmalar bölümünde verildi. Ayrıca deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve yararlanılan alet ve cihazlar belirtildi, spektrumların yorumu yapıldı. Bu bölümde ise, literatüre kazandırılan bu bileşiklerin verimi, elementel analiz sonuçları, teorik ve deneysel olarak bulunan değerleri, diğer spektroskopik analiz verileri belirtilmiştir.

4.1. 5-Benzoil-1-(*N*-[1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-on (Hİ-1)

0,29 g (1 mmol) **P1A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 80 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,23 g (2 mmol) indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 80 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir, çöken krem renkli ham ürün vakumda süzülerek DMF/H₂O karışımı ile yıkanır. 0,35 g, verim: % 70. E.N.: 259 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₂H₂₄N₄O₂

Mol Kütlesi: 496,56 g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	77.40	4.87	11.28
Bulunan :	77.42	4.96	11.27

4.2. 5-Benzoil-1-(N-[1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-fenil-1H-pirimidin-2-tiyon (Hİ-2)

0,31 g (1 mmol) **P2A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır oluşan bulamaç CaCl_2 başlığı takılı halde 80°C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,23 g (2 mmol) indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 80°C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken sarı renkli ham ürün vakumda süzülerek DMF/ H_2O karışımı ile yıkanır. 0,34 g verim : % 66. E.N.: 234°C 'dir.

Molekül Formülü:	$\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$			Mol Kütlesi:	512,62 g/mol
Bileşen % :	C	H	N	S	
Hesaplanan :	74.98	4.72	10.93	6.26	
Bulunan :	74.86	5.01	10.96	5.92	

FT-IR Spektrumu : 3119 cm^{-1} (N-H), $3050, 2987\text{ cm}^{-1}$ (aromatik ve alifatik C-H), 1628 cm^{-1} (C=O), $1545, 1512, 1464\text{ cm}^{-1}$ (fenil ve pirimidin halkası $\text{C}\equiv\text{C}$ ve $\text{C}\equiv\text{N}$), 1234 cm^{-1} (C=S).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, $\delta = \text{ppm}$): 11.18 (s, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, NH), 8.75 (pirimidin halkasının C_6H protonu), 7.95-6.71 (m, 20H, aromatik H'ler), 5.71 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, $\delta = \text{ppm}$): 194.73 (benzoil C=O), 174.26 (pirimidin halkası $\text{C}_2=\text{S}$), 151.77-112.36 (aromatik halka C'ları), 54.33 (CH).

4.3. 5-(4-Metilbenzoil)-1-(N-[1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metilfenil)-1H-pirimidin-2-on (Hİ-3)

0,32 g (1 mmol) **P3A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır oluşan bulamaç CaCl_2 başlığı takılı halde 80°C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir, yaklaşık 4 saat sonra

reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,23 g (2 mmol) indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 85 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken krem renkli ham ürün vakumda süzülerek DMF/Etanol karışımı ile yıkanır. 0,45 g, verim : % 85. E.N.: 266 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₄H₂₈N₄O₂

Mol Kütlesi: 526,61 g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	77.84	5.83	10.68
Bulunan :	77.65	5.54	11.07

FT-IR Spektrumu : 3211 cm⁻¹ (N-H), 3096, 2947 cm⁻¹(aromatik ve alifatik C-H), 1697, 1645 cm⁻¹ (C=O), 1589-1497 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C=C ve C=N).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 11.09 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH), 8.69 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.89-6.78 (m, 18H, aromatik H'ler), 6.59 (s, 1H, CH), 2.12, 2.09 (benzen halkasına bağlı 2 x CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 194.57 (benzoil C=O), 150.43 (pirimidin halkası C=O), 146.21-111.24 (aromatik halka C'ları), 55.34 (CH), 21.27, 21.17 (benzene bağlı 2 x CH₃).

4.4. 5-(4-Metilbenzoil)-1-(N-[1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metilfenil)-1H-pirimidin-2-tiyon (Hİ-4)

0,33 g (1 mmol) **P4A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 80 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,23 g (2 mmol) indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 85 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve

oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken sarı renkli ham ürün vakumda süzülerek DMF/H₂O karışımı ile yıkanır etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,43 g verim : % 81. E.N.: 210 °C 'dir.

Molekül Formülü: C ₃₄ H ₂₈ N ₄ OS	Mol Kütlesi: 540,68 g/mol			
Bileşen % :	C	H	N	S
Hesaplanan :	75.53	5.22	10.36	5.93
Bulunan :	75.42	4.94	9.93	6.34

FT-IR Spektrumu : 3175 cm⁻¹ (N-H), 3036, 2930, 2860 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1624 cm⁻¹ (C=O), 1603, 1518, 1475 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C[≡]C ve C[≡]N). 1230 cm⁻¹ (C=S).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 11.10 (s, 1H, NH), 10.54 (s, 1H, NH), 7.82 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.80-5.69 (m, 18H, aromatik H'ler), 5.69 (s, 1H, CH), 2.13, 2.11 (benzen halkasına bağlı 2 x CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 194.29 (benzoil C=O), 170.68 (pirimidin halkası C₂=S), 142.74-109.97 (aromatik halka C'ları), 57.76 (CH), 21.28, 21.18 (benzene bağlı 2 x CH₃).

4.5. 5-(4-Metoksibenzoil)-1-(N-[1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-4-(4-metoksifenil)-1H-pirimidin-2-on (Hİ-5)

0,35 g (1 mmol) **P5A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılarak oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 80 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,23 g (2 mmol) indol eklenip karıştırılır. Reaksiyon balonu 85 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken beyaz

renkli ham ürün vakumda süzülür, bütanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Ürün 0,42 g, verim : % 76. E.N.: 242 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₄H₂₈N₄O₄

Mol Kütlesi: 556,61g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	73.37	5.07	10.07
Bulunan :	72.84	5.06	10.51

FT-IR Spektrumu : 3300 cm⁻¹ (N-H), 3090, 3047, 2953 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1705, 1655 cm⁻¹ (C=O), 1595, 1508, 1441 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C≡C ve C≡N).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 11.06 (s, 1H, NH), 9.95 (s, 1H, NH), 8.68 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.85-6.70 (m, 18H, aromatik H'ler), 6.53 (s, 1H, CH), 3.63 (benzen halkasına bağlı 2 x CH₃O).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 193.59 (benzoil C=O), 161.92-160.61 (metoksi bağlı aromatik halka C'ları), 150.49 (pirimidin halkası C₂=O), 146.02-110.81 (aromatik halka C'ları), 55.68, 55.65 (benzene bağlı 2 x CH₃O), 55.33 (CH).

4.6. 5-Benzoil-4-fenil-1-(N-[1-metil-1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-1H-pirimidin-2-on (HNI-1)

0,29 g (1 mmol) **P1A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 80 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,25 mL (2 mmol) *N*-metil indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 110 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken krem renkli ham ürün vakumda süzülür bütanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,41 g, verim : % 80. E.N.: 257 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₃H₂₆N₄O₂

Mol Kütlesi: 510,59 g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	77.63	5.13	10.97
Bulunan :	77.51	5.32	11.31

FT-IR Spektrumu : 3140 cm⁻¹ (N-H), 3036, 2890 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1680, 1645 cm⁻¹ (C=O), 1602, 1562, 1545 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C=C ve C=N).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 11.16 (s, 1H, NH), 8.73 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.91-6.76 (m, 20H, aromatik H'ları), 6.58 (s, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 194.72 (benzoil C=O), 150.27 (pirimidin halkası C₂=O), 147.00-110.55 (aromatik halka C'ları), 55.20 (CH), 32.95 (NCH₃).

4.7. 5-Benzoil-4-fenil -1-(N-[1-metil-1H-indol-3-il(fenil)metil])amino-1H-pirimidin-2-tiyon (HNİ-2)

0,31 g (1 mmol) **P2A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 80 °C'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,25 mL (2 mmol) *N*-metil indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 110 °C 'ye ayarlanmış etüvde 15 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken sarı renkli ham ürün vakumda süzülür DMF/H₂O karışımı ile yıkanır. 0,40 g, verim : % 76. E.N.: 232 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₃H₂₆N₄OS

Mol Kütlesi: 526,65 g/mol

Bileşen % :	C	H	N	S
Hesaplanan :	75.26	4.98	10.64	6.09
Bulunan :	74.98	5.16	10.43	5.58

FT-IR Spektrumu : 3167 cm^{-1} (N-H), 3061, 2990 cm^{-1} (aromatik ve alifatik C-H), 1676, cm^{-1} (C=O), 1593-1501 cm^{-1} (fenil ve pirimidin halkası $\text{C}\equiv\text{C}$ ve $\text{C}\equiv\text{N}$), 1234 cm^{-1} (C=S).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, $\delta = \text{ppm}$): 11.21 (s, 1H, NH), 8.76 (pirimidin halkasının C_6H protonu), 7.95-6.97 (m, 20H, aromatik H'ler), 6.66 (s, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, $\delta = \text{ppm}$): 194.64 (benzoil C=O), 174.04 (pirimidin halkası $\text{C}_2=\text{S}$), 152.63-110.60 (aromatik halka C'ları), 54.26 (CH), 33.04 (NCH_3).

4.8. 5-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1-(*N*-[1-metil-1*H*-indol-3-il(fenil)metil]) amino-1*H*-pirimidin-2-on (HNI-3)

0,32 g (1 mmol) **P3A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl_2 başlığı takılı halde 80 $^\circ\text{C}$ 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,25 mL (2 mmol) *N*-metil indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 110 $^\circ\text{C}$ 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken krem renkli ham ürün vakumda süzülür etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,45 g verim : % 83. E.N.: 242 $^\circ\text{C}$ 'dir.

Molekül Formülü: $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$

Mol Kütlesi: 538,64 g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	78.04	5.61	10.40
Bulunan :	77.50	5.65	10.45

FT-IR Spektrumu : 3258 cm^{-1} (N-H), 3059, 2914 cm^{-1} (aromatik ve alifatik C-H), 1676 cm^{-1} (C=O), 1591, 1537, 1404 cm^{-1} (fenil ve pirimidin halkası $\text{C}\equiv\text{C}$ ve $\text{C}\equiv\text{N}$).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 10.20 (s, 1H, NH), 8.70 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 8.06-6.79 (m, 18H, aromatik H'ler), 6.50 (s, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 2.13, 2.10 (benzen halkasına bağlı 2 x CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 194.40 (benzoil C=O), 150.40 (pirimidin halkası C₂=O), 146.83-110.50 (aromatik halka C'ları), 55.34 (CH), 32.93 (NCH₃), 21.27, 21.17 (benzene bağlı 2 x CH₃).

4.9. 5-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1-(N-[1-metil-1H-indol-3-il(fenil)metil]) amino-1H-pirimidin-2-tiyon (HNİ-4)

0,33 g (1 mmol) **P4A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 80 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,25 mL (2 mmol) *N*-metil indol eklenip karıştırılır. Reaksiyon balonu 95 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken sarı renkli ham ürün vakumda süzülür etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,33 g, verim : % 60. E.N.: 198 °C 'dir.

Molekül Formülü: C ₃₅ H ₃₀ N ₄ OS	Mol Kütlesi: 554,70 g/mol			
Bileşen % :	C	H	N	S
Hesaplanan :	75.78	5.45	10.10	5.78
Bulunan :	75.59	5.28	10.03	5.26

FT-IR Spektrumu : 3149 cm⁻¹ (N-H), 3036, 2964 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1689 cm⁻¹ (C=O), 1558, 1500, 1462 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C=C ve C=N), 1230 cm⁻¹ (C=S).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 11.06 (s, 1H, NH), 8.74 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.83-6.83 (m, 18H, aromatik H'ler), 6.60 (s, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, NCH₃), 2.14, 2.12 (benzen halkasına bağlı 6H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 194.26 (benzoil C=O), 174.16 (pirimidin halkası C₂=S), 152.25-110.57 (aromatik halka C'ları), 54.29 (CH), 33.02 (NCH₃), 21.30, 21.20 (benzene bağlı 2 x CH₃).

4.10. 1-(N-[1-Metil-1*H*-indol-3-il(fenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (HNI-5)

0,35 g (1 mmol) **P5A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,10 mL (1 mmol) benzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 80 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,25 mL (2 mmol) *N*-metil indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 110 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken beyaz renkli ham ürün vakumda süzülür metanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,46 g, verim : % 80. E.N.: 170 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₅H₃₀N₄O₄

Mol Kütle: 570,64 g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	73.67	5.30	9.82
Bulunan :	74.08	5.32	10.03

FT-IR Spektrumu : 3342 cm⁻¹ (N-H), 3005, 2920 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1701 cm⁻¹ (C=O), 1591, 1506, 1442 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C[≡]C ve C[≡]N).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 10.00 (s, 1H, NH), 8.71 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.88-6.54 (m, 18H, aromatik H'ler), 6.48 (s, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 3.63, 3.61 (benzen halkasına bağlı 2 x CH₃O).

^{13}C -NMR (DMSO, $\delta = \text{ppm}$): 193.46 (benzoil C=O), 161.87, 160.71 (aromatik halkaların $\text{C}-\text{OCH}_3$), 150.51 (pirimidin halkası $\text{C}_2=\text{O}$), 146.67-110.48 (aromatik halka C'ları), 55.67 (benzene bağlı 2 x CH_3O), 55.41 (CH), 32.93 (NCH_3).

4.11. 5-Benzoil-4-fenil-1-(*N*-[1*H*-indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-1*H*-pirimidin-2-on (Hİ-1A)

0,29 g (1 mmol) **P1A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır üzerine 0,15 g (1 mmol) *p*-nitrobenzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl_2 başlığı takılı halde 85°C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 2 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,23 g (2 mmol) indol eklenir karıştırılır. Reaksiyon balonu 85°C 'ye ayarlanmış etüvde 8 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenip çöken sarı renkli ham ürün vakumda süzülür asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,49 g, verim : % 91. E.N.: 254°C 'dir.

Molekül Formülü: $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$

Mol Kütlesi: 541,56 g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	70.97	4.28	12.93
Bulunan :	71.41	4.33	12.34

FT-IR Spektrumu : 3315 cm^{-1} (N-H), $3070, 2912\text{ cm}^{-1}$ (aromatik ve alifatik C-H), $1686, 1644\text{ cm}^{-1}$ (C=O), $1589, 1518, 1458\text{ cm}^{-1}$ (fenil ve pirimidin halkası $\text{C}\equiv\text{C}$ ve $\text{C}\equiv\text{N}$), $1335, 1230\text{ cm}^{-1}$ ($\text{O}\equiv\text{N}\equiv\text{O}$).

^1H -NMR (DMSO, $\delta = \text{ppm}$): 11.13 (s, 1H, NH), 10.29 (s, 1H, NH), 8.79 (pirimidin halkasının C_6H protonu), 8.29-6.92 (m, 19H, aromatik H'ler), 6.75 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (DMSO, $\delta = \text{ppm}$): 194.89 (benzoil C=O), 149.97 (pirimidin halkası $\text{C}_2=\text{O}$), 148.05-111.71 (aromatik halka C'ları), 55.16 (CH).

4.12. 5-Benzoil-4-fenil-1-(*N*-[1-metil-1*H*-indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-1*H*-pirimidin-2-on (HÑİ-1A)

0,29 g (1 mmol) **P1A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır üzerine 0,15 g (1 mmol) *p*-nitrobenzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 85 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 2 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,25 mL (2 mmol) *N*-metil indol eklenip karıştırılır. Reaksiyon balonu 110 °C 'ye ayarlanmış etüvde 22 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken turuncu renkli ham ürün vakumda süzülür asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,46 g, verim : % 84. E.N.: 224 °C 'dir.

Molekül Formülü: C ₃₃ H ₂₅ N ₅ O ₄	Mol Kütlesi: 555,58 g/mol
Bileşen % :	C H N
Hesaplanan :	71.34 4.54 12.61
Bulunan :	71.59 4.59 12.38

FT-IR Spektrumu : 3211 cm⁻¹ (N-H), 3088, 2947 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1686, 1676 cm⁻¹ (C=O), 1607, 1518, 1475 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C=C ve C=N), 1335, 1244 cm⁻¹ (O=N=O).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 10.30 (s, 1H, NH), 8.82 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 8.29-6.96 (m, 19H, aromatik H'ler), 6.70 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 194.74 (benzoil C=O), 149.98 (pirimidin halkası C₂=O), 148.08-110.66 (aromatik halka C'ları), 55.04 (CH), 32.99 (NCH₃).

4.13. 1-(*N*-[1*H*-İndol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (Hİ-5A)

0,35 g (1 mmol) **P5A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır ve üzerine 0,15 g (1 mmol)

p-nitrobenzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 85 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 2 saat sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,23 g (2 mmol) indol eklenip karıştırılır. Reaksiyon balonu 85 °C 'ye ayarlanmış etüvde 8 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken sarı renkli ham ürün vakumda süzülerek *i*-propanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,49 g, verim : % 82. E.N.: 236 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₄H₂₇N₅O₆

Mol Kütlesi: 601,61g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	67.88	4.52	11.64
Bulunan :	67.65	4.64	10.91

FT-IR Spektrumu : 3315 cm⁻¹ (N-H), 3044, 2947, 2833 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1693, 1650 cm⁻¹ (C=O), 1603, 1572, 1500, 1458 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C≡C ve C≡N), 1335, 1221 cm⁻¹ (O≡N≡O).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 11.10 (s, 1H, NH), 10.13 (s, 1H, NH), 8.78 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 8.28-6.54 (m, 17H, aromatik H'ler), 6.52 (s, 1H, CH), 3.63, 3.61 (benzen halkasına bağlı 2 x CH₃O).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 193.59 (benzoil C=O), 162.05, 160.65 (aromatik halkaların C-OCH₃), 150.21 (pirimidin halkası C₂=O), 148.00-111.05 (aromatik halka C'ları), 55.69, 55.65 (benzene bağlı 2 x CH₃O), 55.38 (CH).

4.14. 1-(*N*-[1-Metil-1*H*-indol-3-il(4-nitrofenil)metil])amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (HNI-5A)

0,35 g (1 mmol) **P5A** bileşiği reaksiyon balonuna alınır üzerine 0,15 g (1 mmol) *p*-nitrobenzaldehit eklenir. Baget ile karıştırılır, oluşan bulamaç CaCl₂ başlığı takılı halde 85 °C 'ye ayarlı etüvde ısıtılır. İmin oluşumu TLC ile kontrol edilir yaklaşık 3-4 saat

sonra reaksiyon balonu etüvden alınır oda sıcaklığına getirilir. Üzerine 0,25 mL (2 mmol) *N*-metil indol eklenip karıştırılır. Reaksiyon balonu 110 °C 'ye ayarlanmış etüvde 20 saat bekletilir. Ara sıra reaksiyon kabına 0,50 mL etanol eklenip karışım bulamaç haline getirilir. Süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirilip yaklaşık 15 mL dietil eter eklenir ve oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 10 mL petrol eteri eklenir çöken krem renkli ham ürün vakumda süzülür, *n*-bütanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,53 g, verim : % 86. E.N.: 226 °C 'dir.

Molekül Formülü: C₃₅H₂₉N₅O₆

Mol Kütlesi: 615,64 g/mol

Bileşen % :	C	H	N
Hesaplanan :	68.28	4.75	11.38
Bulunan :	69.09	4.84	11.05

FT-IR Spektrumu : 3211 cm⁻¹ (N-H), 3088, 2930, 2843 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1659, 1641 cm⁻¹ (C=O), 1607, 1575, 1510, 1500 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C≡C ve C≡N), 1335, 1248 cm⁻¹ (O≡N≡O).

¹H-NMR (DMSO, δ = ppm): 10.14 (s, 1H, NH), 8.78 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 8.29-6.55 (m, 17H, aromatik H'ler), 6.53 (s, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 3.63, 3.62 (benzen halkasına bağlı 2 x CH₃O).

¹³C-NMR (DMSO, δ = ppm): 193.44 (benzoil C=O), 161.97, 160.72 (aromatik halkaların C-OCH₃), 150.20 (pirimidin halkası C₂=O), 148.04-110.60 (aromatik halka C'ları), 55.68 (benzene bağlı 2 x CH₃O), 55.27 (CH), 32.97 (NCH₃).

4.15. Dipropargil (5-benzoil-4-fenil-2-okso-1(2*H*)-pirimidinil)ditiyokarbonimidat (HP-1)

0,29 g (1 mmol) **P1A** bileşiği yaklaşık 20 mL DMF 'de çözülür. Üzerine 0,06 g (1 mmol) KOH'ın 10 mL sudaki çözeltisi eklenir. Beş dakika çalkaladıktan sonra 0,18 mL (3 mmol) CS₂ damla damla ilave edilir. Reaksiyon balonu geri soğutucuya takılır yaklaşık 20 dakika ısıtılarak karıştırılır. Ardından ısıtma işlemi durdurularak oda sıcaklığına soğutulur. Daha sonra 0,36 mL (4 mmol) propargilbromür damla damla

reaksiyona eklenir. Tekrar geri soğutucuya takılarak 4 saat ısıtılır. Bu süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına kadar soğutulur. Reaksiyon yaklaşık 50 mL buz-su karışımı üzerine dökülür. 2-3 saat karıştırılır. Çöken pembe ham ürün vakumda süzülür i-propanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,29 g, verim: % 66. E. N.: 148°C'dir.

Molekül Formülü:	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂			Mol Kütlesi:	443,54g/mol
Bileşen % :	C	H	N	S	
Hesaplanan :	64.99	3.86	9.47	14.46	
Bulunan :	64.69	3.81	9.20	14.04	

FT-IR Spektrumu : 3302 cm⁻¹ (asetilenik ≡C-H), 3043, 2914 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 2124 cm⁻¹ (alkin -C≡C-), 1678, 1641 cm⁻¹ (C=O), 1576-1473 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C≡C ve C≡N), 1234 cm⁻¹(C=S).

¹H-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 8.04 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.69-7.24 (m, 10H, aromatik H'ler), 4.06, 3.86 (2 x -CH₂-), 2.39, 2.32 (2 x -C≡CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 191.75 (benzoil C=O), 176.08 (N=C-S₂), 171.76 (pirimidin halkası C₂=O), 150.02-116.30 (aromatik halka C'ları), 74.07- 72.82 (-C≡CH), 21.96-21.78 (-CH₂-).

4.16. Dipropargil[5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-2-okso-1(2H)-pirimidinil] ditiyokarbonimidat (HP-2)

0,30 g (1 mmol) **P3A** bileşiği yaklaşık 20 mL DMF 'de çözülür. Üzerine 0,06 g (1 mmol) KOH'ın 10 mL sudaki çözeltisi eklenir. Beş dakika çalkaladıktan sonra 0,18 mL (3 mmol) CS₂ damla damla ilave edilir. Reaksiyon balonu geri soğutucuya takılır yaklaşık 20 dakika ısıtılarak karıştırılır. Ardından ısıtma işlemi durdurularak oda sıcaklığına soğutulur. Daha sonra 0,36 mL (4 mmol) propargil bromür damla damla reaksiyona eklenir. Tekrar geri soğutucuya takılarak 4 saat ısıtılır. Bu süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına kadar soğutulur. Reaksiyon yaklaşık 50 mL buz-su karışımı üzerine dökülür. 2-3 saat karıştırılır. Çöken pembe renkli ham ürün vakumda

süzülür i-propanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,27 g, verim: % 61. E. N.: 175°C'dir.

Molekül Formülü:	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂				Mol Kütlesi:	471,59 g/mol
Bileşen % :	C	H	N	S		
Hesaplanan :	66.22	4.49	8.91	13.60		
Bulunan :	65.96	4.59	8.66	13.07		

FT-IR Spektrumu : 3229 cm⁻¹ (asetilenik ≡C-H), 3036, 2957 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 2123 cm⁻¹ (alkin -C≡C-), 1680, 1641 cm⁻¹ (C=O), 1597, 1563, 1497, 1466 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C≡C ve C≡N), 1269 cm⁻¹ (C=S).

¹H-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 7.92 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.64-7.04 (m, 8H, aromatik H'ler), 4.04, 3.84 (2 x -CH₂-), 2.36 (2 x -C≡CH), 2.29, 2.18 (benzene bağlı 2 x -CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 191.53 (benzoil C=O), 175.74 (N=C-S₂), 171.49 (pirimidin halkası C₂=O), 147.32-116.44 (aromatik halka C'ları), 74.00-72.78 (-C≡CH), 21.91-21.74 (-CH₂-), 21.65, 21.42 (benzene bağlı 2 x -CH₃).

4.17. Dipropargil[5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-2-okso-1(2H)-pirimidinil]ditiyokarbonimidat (HP-3)

0,35 g (1 mmol) **P5A** bileşiği yaklaşık 20 mL DMF 'de çözülür. Üzerine 0,06 g (1 mmol) KOH'ın 10 mL sudaki çözeltisi eklenir. Beş dakika çalkaladıktan sonra 0,18 mL (3 mmol) CS₂ damla damla ilave edilir. Reaksiyon balonu geri soğutucuya takılır yaklaşık 20 dakika ısıtılarak karıştırılır. Ardından ısıtma işlemi durdurularak oda sıcaklığına soğutulur. Daha sonra 0,36 mL (4 mmol) propargil bromür damla damla reaksiyona eklenir. Tekrar geri soğutucuya takılarak 4 saat ısıtılır. Bu süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına kadar soğutulur. Reaksiyon yaklaşık 50 mL buz-su karışımı üzerine dökülür. 2-3 saat karıştırılır. Çöken pembe renkli ham ürün vakumda süzülür etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,38 g, verim: % 76. E. N.: 154°C'dir.

Molekül Formülü: C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	Mol Kütlesi: 503,59 g/mol			
Bileşen % :	C	H	N	S
Hesaplanan :	62.01	4.20	8.34	12.73
Bulunan :	61.85	4.08	8.00	12.39

FT-IR Spektrumu : 3298 cm⁻¹ (asetilenik ≡C-H), 3053, 2922, 2895 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 2114 cm⁻¹ (alkin -C≡C-), 1676, 1651 cm⁻¹ (C=O), 1597, 1575, 1497, 1466 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C≡C ve C≡N), 1256 cm⁻¹(C=S).

¹H-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 7.89 (pirimidin halkasının C₆H protonu), 7.72-6.75 (m, 8H, aromatik H'ler), 4.04, 3.83 (2 x CH₂), 3.83, 3.77 (benzene bağlı 2 x OCH₃), 2.38, 2.30 (2 x -C≡CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 190.63 (benzoil C=O), 175.50 (N=C-S₂), 170.33 (pirimidin halkası C₂=O), 163.83, 162.26 (aromatik halkaların C-OCH₃), 150.20-113.71 (aromatik halka C'ları), 73.97- 72.75 (-C≡CH), 55.51, 55.31 (benzene bağlı 2 x OCH₃), 21.91-21.71 (2 x CH₂).

4.18. 5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1(2H)-[4-etilmetanoat-2-(dietilpropandioat-tiyo)-1,3-tiazol-5-on-1-il]pirimidin (HM-1)

0,29 g (1 mmol) **P1A** bileşiği yaklaşık 20 mL DMF 'de çözülür. Üzerine 0,06 g (1 mmol) KOH'ın 10 mL sudaki çözeltisi eklenir. Beş dakika çalkaladıktan sonra 0,18 mL (3 mmol) CS₂ damla damla ilave edilir. Reaksiyon balonu geri soğutucuya takılır yaklaşık 20 dakika ısıtılarak karıştırılır. Ardından ısıtma işlemi durdurularak oda sıcaklığına soğutulur. Daha sonra 0,65 mL (4 mmol) dietilkloromalonat damla damla reaksiyona eklenir. Tekrar geri soğutucuya takılarak 6 saat kaynatılır. Bu süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına kadar soğutulur. Reaksiyon yaklaşık 50 mL buz-su karışımı üzerine dökülür. 2-3 saat karıştırılır. Reaksiyona dietileter eklenip çekme yapılır. Ayrılan organik faz üzerine petrol eteri eklenmesiyle oluşan beyaz çökelek süzülür. Ham ürün bütanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,38 g, verim: % 58. E. N.: 130°C'dir.

Molekül Formülü:	C ₃₀ H ₂₈ N ₃ O ₉ S ₂			Mol Kütlesi:	638,69 g/mol
Bileşen % :	C	H	N	S	
Hesaplanan :	56.42	4.42	6.58	10.04	
Bulunan :	56.86	4.59	6.96	10.37	

FT-IR Spektrumu : 3105, 2964 cm⁻¹ (aromatik ve alifatik C-H), 1738, 1686 cm⁻¹ (C=O), 1614, 1580, 1413 cm⁻¹ (fenil ve pirimidin halkası C=C ve C=N), 1249 cm⁻¹ (C=S=C).

¹H-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 7.39-6.97 (m, 11H, aromatik H'ler), 5.56, 5.32 (s, 2 x CH) 4.34-4.25 (3 x OCH₂), 1.36-1.27 (3 x CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ = ppm): 194.18 (benzoil C=O), 165.95, 165.50, 165.15, 163.40 (C=O), 147.77-105.71 (aromatik halka C'ları), 63.75, 63.03, 62.90 (3 x OCH₂), 62.20, 60.12, 53.01 (3 x CH), 14.01-13.42 (3 x CH₃).

4.19. 5-(4-Metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-2-okso-1(2H)-[4-etilmetanoat-2-(dietilpropandioat-tiyo)-1,3-tiazol-5-on-1-il]pirimidin (HM-3)

0,35 g (1 mmol) P5A bileşiği yaklaşık 20 mL DMF 'de çözülür. Üzerine 0,06 g (1 mmol) KOH'ın 10 mL sudaki çözeltisi eklenir. Beş dakika çalkaladıktan sonra 0,18 mL (3 mmol) CS₂ damla damla ilave edilir. Reaksiyon balonu geri soğutucuya takılır yaklaşık 20 dakika ısıtılarak karıştırılır. Ardından ısıtma işlemi durdurularak oda sıcaklığına soğutulur. Daha sonra 0,65 mL (4 mmol) dietilkloromalonat damla damla reaksiyona eklenir. Tekrar geri soğutucuya takılarak 6 saat kaynatılır. Bu süre sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına kadar soğutulur. Reaksiyon yaklaşık 50 mL buz-su karışımı üzerine dökülür. 2-3 saat karıştırılır. Reaksiyona dietileter eklenip çekme yapılır. Ayrılan organik faz üzerine petrol eteri eklenmesiyle oluşan krem çökelek süzülür. Ham ürün i-propanolden kristallendirilerek saflaştırılır. 0,43 g, verim: % 62. E. N.: 149°C'dir.

Molekül Formülü:	C ₃₂ H ₃₂ N ₃ O ₁₁ S ₂			Mol Kütlesi:	698,74 g/mol
Bileşen % :	C	H	N	S	
Hesaplanan :	55.01	4.62	6.01	9.18	
Bulunan :	55.36	4.59	6.66	10.01	

FT-IR Spektrumu : 3140, 2982, 2843 cm^{-1} (aromatik ve alifatik C-H), 1728, 1693 cm^{-1} (C=O), 1583, 1510, 1458 cm^{-1} (fenil ve pirimidin halkası C=C ve C=N), 1230 cm^{-1} (C-S-C), 1178 cm^{-1} (ester, C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$): 7.43-6.53 (m, 9H, aromatik H'ler), 5.53, 5.31 (s, 2 x CH) 4.34-4.27 (3 x OCH_2), 3.72, 3.69 (benzene bağı 2 x OCH_3), 1.36-1.27 (3 x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$): 192.82 (benzoil C=O), 165.93, 165.53, 165.17, 163.42 (C=O), 162.00, 160.78 (aromatik halkaların C-OCH₃), 147.51-105.38 (aromatik halka C'ları), 63.64, 63.01, 62.90 (3 x OCH_2), 62.39, 60.44 (benzene bağı 2 x OCH_3), 55.30, 55.25, 53.13 (3 x CH), 14.01-13.43 (3 x CH_3).

5. BÖLÜM

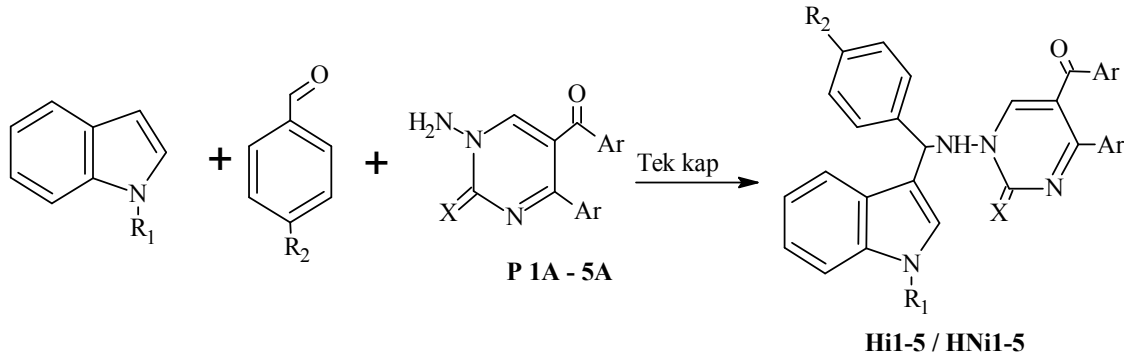
TARTIŞMA VE SONUÇ

Preparatif sentetik organik kimya konusundaki bu tez çalışmasında, çeşitli pirimidin amin türevi bileşikler başlangıç maddesi olarak alınmış ve bu bileşiklerin aldehitler, indol, *N*-metilindol, CS₂, propargil bromür ve dietilkloromalonat bileşikleri ile reaksiyonları incelenmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin yapı tayini için elementel analiz ve spektral analiz yöntemlerinden (IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR) faydalanılmıştır.

Çalışmamızın ilk aşamasında başlangıç maddeleri olarak önce 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-on (**P1A**), 1-amino-5-benzoil-4-fenil-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**P2A**), 1-amino-5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1*H*-pirimidin-2-on (**P3A**), 1-amino-5-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-1*H*-pirimidin-2-tiyon (**P4A**), 1-amino-5-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-pirimidin-2-on (**P5A**) bileşikleri literatür bilgilerine göre basamaklar halinde 2,3-furandion türevi başlangıç maddelerinden (**1**, **2** ve **3**) yola çıkılarak sentez edilmişlerdir [53-57].

Zaman kazançlı, ekonomik ve tek kapta yapılması nedeniyle çok bileşenli (multi component) reaksiyon tipi günümüzde oldukça popüler hale gelmiştir. Bu konuda yakın zamanda özellikle organik kimya ve biyokimya alanında literatüre birçok yeni bileşik kazandırılmıştır. Bunun üzerine bizimde başlangıç bileşiği olarak kullandığımız 2-pirimidin aminlerin bu tip reaksiyonlar verip veremeyeceği bizim de ilgimizi çekmiş ve bu nedenle üç bileşenli reaksiyonlar çalışılarak önce gramin türevleri sentez edilmiştir.

Pirimidin bileşikleri antibakteriyel, antifungal, antikanser, antitümör, antiviral v.b. biyolojik aktiviteleri nedeniyle farmakolojik açıdan geniş kullanım alanları bulunduğundan oldukça ilgi çeken bileşiklerdir. Başlangıç maddeleri ve yeni sentez edilen bileşiklerin tümünün pirimidin iskeletine sahip olması nedeniyle biyolojik aktivite gösterecekleri düşünülmüş ve bu konu üzerinde sentez çalışmaları planlanmıştır. Pirimidin aminlerin (**P1A-P5A**), aldehitler eşliğinde indol ve *N*-metil indol ile etüvde 80-110 °C 'de reaksiyonları yapılmış ve buradan gramin yapısına sahip ondört adet yeni bileşik laboratuvarımızda sentez edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin reaksiyon şartları ve özellikleri Tablo 5.1' de aşağıda verilmiştir.



Şekil 5. 1. Pirimidin bileşiklerinin karbonil bileşikleri ve indol türevleri ile reaksiyonu

Tablo 5. 1. Gramin türevi bileşiklerin bazı özellikleri

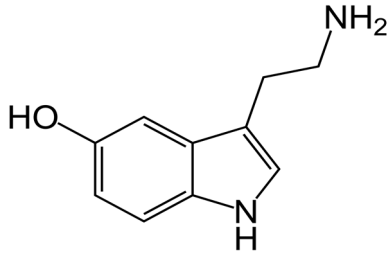
Bileşik	Reaksiyon Şartı	Krist. Vasıtası	Renk	E.N. (°C)	Verim %
Hİ-1	Etüvde 80 °C, 24 saat	DMF/ H ₂ O	Krem	259	70
Hİ-2	Etüvde 80 °C, 24 saat	DMF/ H ₂ O	Sarı	234	66
Hİ-3	Etüvde 85 °C, 24 saat	DMF/ Etanol	Krem	266	85
Hİ-4	Etüvde 85 °C, 24 saat	DMF/ H ₂ O Etanol	Sarı	210	81
Hİ-5	Etüvde 85 °C, 24 saat	1-Bütanol	Beyaz	242	76
HNi-1	Etüvde 110 °C, 24 saat	1-Bütanol	Krem	257	80

HNI-2	Etüvde 110 °C, 19 saat	DMF/ H ₂ O	Sarı	232	76
HNI-3	Etüvde 110 °C, 24 saat	Etanol	Krem	242	83
HNI-4	Etüvde 95 °C, 24 saat	Etanol	Sarı	198	60
HNI-5	Etüvde 110 °C, 24 saat	Metanol	Beyaz	170	80
HI-1A	Etüvde 85 °C, 10 saat	Asetonitril	Sarı	254	91
HNI-1A	Etüvde 110 °C, 24 saat	Asetonitril	Turuncu	224	84
HI-5A	Etüvde 85 °C, 10 saat	2-Propanol	Sarı	236	82
HNI-5A	Etüvde 110 °C, 24 saat	1-Bütanol	Krem	226	86

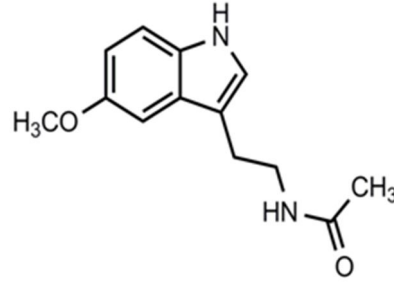
Bu bileşiklerin verimleri karşılaştırıldığında indol ile elde edilen gramin türevi bileşiklerin verimleri *N*-metil indol ile elde edilen bileşiklere göre daha düşüktür. Bu durum; *N*-metil indol de metil grubunun elektron salıcı indüktif etkisi (+I etkisi) ile 3. karbonunun nükleofilik gücünün artmasından kaynaklanmaktadır şeklinde izah edilebilir. Ayrıca *p*-nitrobenzaldehit ile elde edilen gramin türevi **HI-1A**, **HNI-1A**, **HI-5A** ve **HNI-5A** bileşiklerinin veriminin yüksek olmasıda, amin ve *p*-nitro benzaldehytin etkileşmesi sonucu meydana gelen ara ürün, imin karbonunun elektrofilik gücünün benzaldehyt ile oluşan imin türevlerine göre daha fazla olmasından dolayıdır.

Antioksidan etkili indol türevi bileşiklerin oksidasyonu süresince pirol halkasının azot atomundan bir elektron ayrılır ve bir radikal katyon meydana gelir. Pirol halkasının bu kapasitesinden dolayı 3-sübstitüe indol bileşiklerinin antioksidan aktivitesi moleküldeki diğer fonksiyonel gruplardan da etkilenmektedir. Bu bulgulardan hareketle 3-sübstitüe indol türevlerinin antioksidan özellikleri araştırılmış ve birçok indol türevi bileşiğe ait çalışma yapılmıştır. Melatonin hormonunun radikal yakalama etkisi 1993 yılında tespit edilmiş ve o günden günümüze değin melatonin ya da melatonin analogu indol türevi bileşikler üzerinde çalışmalar artmıştır. Yapı aktivite çalışmaları indol halkasının oksidan maddelerle etkileşmede reaktif merkez olarak görev yaptığını göstermektedir. Bu özellik indol halkasının yüksek rezonans stabilitesi ve serbest radikal ataklarına karşı düşük aktivasyonlu enerji bariyerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. İndol halkasının 3. konumunda bulunan yan zincir antioksidan aktiviteyi direkt olarak

etkilemektedir. Bu zincirde imin yapısı bulunması aktiviteyi arttırmaktadır. Bu zincir üç karbon atomu uzunluğunda olduğunda ve ucunda fenil halkası içerdiğinde etkili türevler elde edilebilir. Fenil halkası *para* konumunda halojen (özellikle Cl) içerdiğinde aktivite yükselmektedir [127]. Melatonin ve serotonin hormonları da indol iskeleti içeren önemli bileşiklere örnektir.



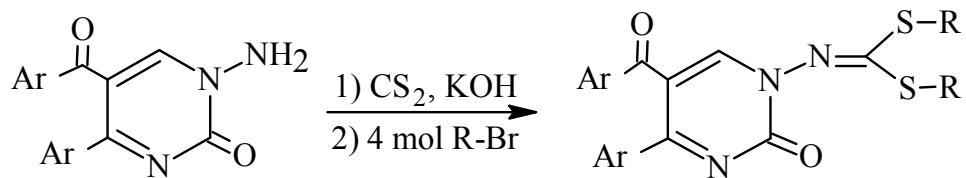
serotonin



melatonin

Sentez edilen **HI1-5/HNI1-5** bileşiklerinin farmakolojik ve biyolojik aktiviteleri olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın ileri safhalarında; yukarıdaki sonuçlar dikkate alınarak yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesinin yaptırılması düşünülmektedir.

Tez çalışmasının diğer bir bölümünde aşağıdaki reaksiyon denkleminde de görüleceği gibi **P1A**, **P3A** ve **P5A** bileşiklerinin CS₂ eşliğinde bazik ortamda propargil bromür ile reaksiyonları yapılmış ve ditiyokarbonimidat türevi yeni bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin reaksiyon şartları ve özellikleri Tablo 5.2' de verilmiştir.

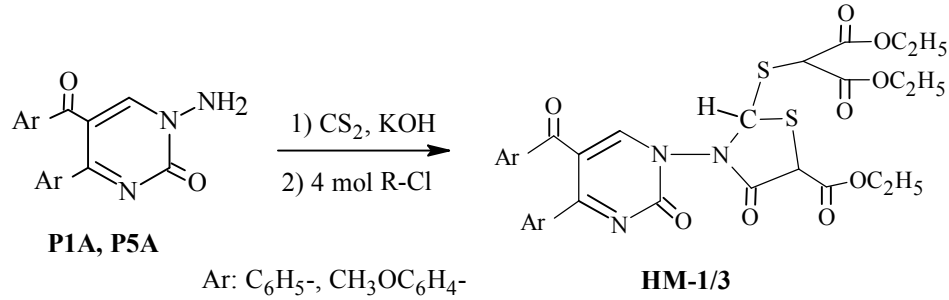
**P1A, P3A, P5A****HP1-3**

Ar: C₆H₅-, CH₃C₆H₄-, CH₃OC₆H₄-

Tablo 5. 2. Ditiyokarbonimidat türevi bileşiklerin bazı özellikleri

Bileşik	Reaksiyon Şartı	Krist. Vasıtası	Renk	E.N. (°C)	Verim %
HP-1	DMF, 4 saat 90 °C'de ısıtma	2-Propanol	Pembe	148	66
HP-2	DMF, 4 saat 90 °C'de ısıtma	2-Propanol	Uçuk pembe	175	61
HP-3	DMF, 4 saat 90 °C'de ısıtma	Etanol veya 1-Bütanol	Uçuk pembe	154	76

Çalışmamızın daha sonraki bölümünde pirimidinaminlerin (**P1A** ve **P5A**), karbondisülfür ve dietilkloromalonat ile reaksiyonları yapılmış ve buradan da iki adet tiazolo-pirimidin türevi yeni bileşikler (**HM1** ve **HM3**) sentez edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin reaksiyon şartları ve bazı özellikleri aşağıda Tablo 5.3' de verilmiştir.

Tablo 5. 3. **HM1** ve **HM3** bileşiklerinin bazı özellikleri

Bileşik	Ar	Reaksiyon Şartı	Krist. Vasıtası	Renk	E.N. (°C)	Verim %
HM-1	C ₆ H ₅ -	DMF, 6 saat kaynatma	1-Bütanol	Beyaz	130	58
HM-3	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	DMF, 6 saat kaynatma	2-Propanol	Krem	149	62

Sentez edilen bu yeni bileşikler ihtiva ettikleri aktif gruplar nedeniyle pek çok değişik reaksiyon için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir olmaları bu bileşiklerin önemini bir kat daha arttırmaktadır. Çoğu bileşik başlangıç maddesi özelliği de taşımakta olup daha sonraki çalışmalarda üzerlerinde yeni sentezlerin yapılarak fonksiyonelliği artırılarak orijinal bileşiklerin elde edilebileceği reaksiyonlara ışık tutacaktır. Ayrıca

sentez edilen bu yeni bileşikler sadece organik kimya açısından değil, anorganik ve analitik kimya açısından da önem arz etmektedir. Bu bileşiklerde yer alan oksijen, kükürt veya azot atomları üzerinden ligand olarak değişik metal katyonlarıyla şelat komplekslerinin sentezi de mümkün olabilir. Böylece; örneğin, özellikle eser elementlerin zenginleştirilmesinde ligand olarak kullanılabilirler. Ayrıca; elde edilen ürünlerin farmakolojik ve biyolojik aktiviteleri olabileceği düşünülmektedir, bu durum daha sonra incelenecektir. Bu tür çalışmaların yapılması araştırmalarımıza yeni boyutlar kazandırabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Wiesener, K., Beckert, R. Mayer, R., 1987. Oxalylchlorid und dessen Äquivalente als C₂ Synthesebausteine für Heterocyclen, wiss. **Z. Techn. Uni. Dresden**, **36**: 87-96.
2. Ziegler, E., et al., 1967. Synthesen von Heterocyclen 103. Mitt: Über Reaktionen mit Oxalylchlorid, **Monatsh. Chem.**, **98**: 2249-2251.
3. Kollenz, G., et al., 1970. 149. Mitt: Über Reaktionen mit Cyclischen Oxalylverbindungen, **Monatsh. Chem.**, **101**: 1597-1605,.
4. Kollenz, G., 1972. Über Reaktionen mit Cyclischen Oxalylverbindungen, **Monatsh. Chem.**, **103**: 947-950.
5. He-Xi C. and Kollenz, G., 1993. 4-Benzoyl-5-phenyl-1,3-oxathiol-2-on. Synthesis and Reaction with *N*-Nucleophiles, **J. Heterocyclic Chem.**, **30**: 501-504.
6. Saalfrank, R.W., et al., 1991. Vielseitige Synthese von 2,3-Dioxo-2,3-Dihydrofuranen und Alkylidenbutenoliden Kristal- und Molekül Struktur von 5-(4-Chlorphenyl)-4-methoxycarbonyl-2,3-dioxo-2,3-Dihydrofuran, **Chem. Ber.**, 2289-2295.
7. Yıldırım, İ., Koca, İ., 2005. Synthesis, Characterization and Some Reactions of Novel 4-aryl-5-aryl-2,3-dihydro-2,3-furandiones, **Kuwait J. Sci. Eng.**, **32(1)**: 49-60.
8. Koca, İ., 2003. Yeni 2,3-Furandion Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Çeşitli Nükleofillerle Reaksiyonları, Erciyes Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri.
9. Hökelek, T., et al., 2002. 4-(4-Methoxybenzoyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-2,3-furandione. **Acta Cryst.**, **E58**: 30-32
10. Bosshard, P., Eugster, C.H., 1966. The Development of the Chemistry of Furans, **Academic Press, Newyork**, **7**: 377.
11. Allen, C.F., Abell, R.D., Nomington, J.B., 1956. **Org.Synth.Coll.**, **I**: 78-205.
12. Yıldırım, İ., et al., 1995. Theoretical Investigations on the Mechanism of Interaction of 4-formyl furan-2,3-dion and urea, **J. Mol. Struct.-Theochem**, **334**: 165-171.

13. Yıldırım, İ., et al., 1996. Quantum-Chemical Investigations on the Functionalized 1*H*-Pyrimidines, **Turk. J. Chem.**,**20**: 27-32.
14. Yıldırım, İ., İlhan, İ. Ö., 1997. Functionalization and Cyclization Reactions of Various Acetanilides with 4-Benzoyl-5-phenyl-2,3-furandion. Experimental and Theoretical Investigations, **J. Heterocycl. Chem.**, **34**(4): 1047-1051.
15. İlhan, İ.Ö., et al., 2003. Reactions of cyclic oxalyl compounds, Reaction of Some Furan-2,3-diones with various Hydrazine derivatives, **Asian J. Chem.**, **15**: 1373-1379.
16. Yıldırım, İ., Koca, İ., 2004. 4-(4-Methylbenzoyl)-5-(4-methylphenyl)furan-2,3-dione. Synthesis, Thermolysis and Reactions with Aromatic Amines and Diamines, **Asian J. Chem.**,**16**(2): 899-909.
17. Yıldırım, İ., Kandemirli, F., Demir, E., 2005. Experimental and Theoretical Studies on the Functionalization Reactions of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid and –acid chloride with 2,3-diaminopyridine, **Molecules**, **10**: 559-571.
18. Kollenz, G., et al., 1980. Struktur der [4+1]-cycloaddukte aus Phenylisocyanid und 1,5-Diaryl-4-benzoylpyrrol-2,3-dion Undihrer Folgeprodukte-Eine Richtigstellung, **Liebigs Ann. Chem.**, **73**: 1801-1813.
19. Kollenz, G., et al., 1984. 1-Addukte von arylisocyaniden an 4-benzoyl-5-phenyl furan-2,3-dion undihrer produkte mit nucleophilen, **Liebigs Ann. Chem.**, **34**:1137-1164.
20. Terpetschnig, E., 1989. Photochemical Reactions of Five-membered Heterocyclic 2,3-diones, Doktora Tezi, Graz Üniversitesi, 33.
21. Kollenz, G., et al., 1984. Zum Bildungsweg der Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine aus 4-benzoyl-5-pheyl-2,3-furandion und Arylisocyanaten, **Chem. Ber.**, **117**: 1299-1309.
22. Kollenz, G., et al., 1984. Zur Reaktion Heterocyclischer Fünfring 2,3-dion mit Carbodiimiden-eine Synthese-Möglich für Heteroanaloge-7-desazoparinsysteme, **Chem. Ber.**, **117**: 1310-1329.
23. Kollenz, G., et al., 1987. Heteroanalogus Deazapurines VIA Novel 4+2 Cycloaddition Reactions of Ketenimines, **Heterocycles**, **26**(3): 625-631.

24. Saçmacı, M., Akçamur, Y., 2004. Products from the Reactions of 4-(4-Methoxybenzoyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2,3-furandione with Aryl Isocyanates, **Asian J. Chem.**, **16**: 877-883.
25. Tan, A., 2007. 4-*p*-Metilbenzoil-5-*p*-Metilfenil-2,3-Furandion Bileşiğinin Çeşitli İzosiyanatlar ve İzotiyosiyanatlarla Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
26. Heilmayer, W., Sterk, H., Kollenz, G., 1998. ¹⁷O-labeling Studies on the Reaction of 4-Benzoyl-5-phenylfuran-2,3-dione with Carbodiimides, **Tetrahedron**, **54**: 8025-8034.
27. Kollenz, G., Sterk, H., Hutter, G., 1991. Mechanistic Investigations Aided by Isotopic Labeling 10. Investigations of Novel Furan-2,3-dione Rearrangements by ¹⁷O- Labeling, **J. Org. Chem.**, **56**(1): 235-239.
28. Winter, H.W, 1980. Doktora Çalışması, Dissertation Universitat, Marburg.
29. Wentrup, C., et al., 1984. Acyl- and Thioacyl-ketenes: Synthesis of 3-Benzoyl-4-phenylthiet-2-one, **Angew. Chem., Int. Ed. Engl.**, **23**, 800-802.
30. Kollenz, G., Akçamur, Y., 1981. Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünfring-dionen, **İstanbul Üniv. Fen-Fak. Mec.**, Seri C, **46**, 59-74.
31. Dinçer, M., et al., 2004. 3,5-Bis(4-methylbenzoyl)-2,6-bis(4-methylphenyl)-4*H*-pyran-4-one, **Acta Cryst.**, **E60**, 207-209.
32. Wentrup, C., Heilmayer, W., Kollenz, G., 1994. α -Oxoketenes-Preparation and Chemistry, **Synthesis**, 1219-1248.
33. Kollenz, G., et al., 2001. On the Chemistry of Stable α -Oxoketenes, **Croat. Chem. Acta**, 815-823.
34. Stadler, A., et al., 2001. Neat Carbomethoxypivaloyl-ketene-preparation and Chemical Reactivity, **Tetrahedron**, **57**: 6757-6763.
35. Tidwell, T.T., Ketenes, 1995. Chap. 4.6.1, 227-254, John Wiley & Sons, Inc., NY.
36. Cossy, J., et al., 1988. A Very Simple Synthesis of α -Substituted β -ketoamides, **Synthesis**, 720-721.
37. Kaneko, C., et al., 1990. 1,3-Dioxin-4-ones as Versatile Intermediates for Organic Synthesis, **J. Heterocycl. Chem.**, **27**: 25-30.

38. Andreichikov, Y., et al., 1992. Direct Observation of Benzoilketenes, **ActaChem. Scand.**, **46**: 683-685.
39. Lynch, J.E., et al., 1989. Mechanism of an Acidchloride-imine Reaction and by Low Temperature FT-IR: β -Lactam Formation Occurs Exclusively Through a KeteneIntermediate, **J. Org. Chem.**, **54**: 3792-3796.
40. Nikolaev, V.A., et al., 1991. Chemistry of diazodicarbonyl compounds, synthesis, stereochemistry and Wolff rearrangement of cis- and trans-4,6-di-*t*-butyl-2-diazocyclohexane-1,3-diones, **J. Org. Chem., USSR Engl. Transl.**, **27**: 1845-1858.
41. Popik, V.V., Nikolaev, V.A., 1993. Stereochemistry and Thermal Stability of Diazodiketones, **J. Chem. Soc., Perkin Trans**, **2**: 1791-1794.
42. Kollenz, G., Igel, H., Ziegler, E., 1972. Über Reactionen mit Cyclischen Oxalylverbindungen, 6. Mitt., **Monatsh. Chem.**, **103**: 450-459.
43. Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., 1973. Synthesis of 5-Benzoyl-6-phenyl-1,3-oxazinones, **Org. Prep. Proced. Int.**, **5(6)**, 261-264.
44. Ziegler, E., et al., 1977. Reaktionen von 4-Benzoyl-5-phenyl-2,3-furandion mit Aliphatischen Nitrilen, **Liebigs Ann. Chem.**, **12**: 1751-1757.
45. Ziegler, E., Kollenz, G., Ott, W., 1973. Reaktionen von 4-Benzoyl-5-phenyl-2,3-furandion mit Schiffschen Basen, **Synthesis**, **11**: 679-680.
46. Kollenz, G., et al., 1973. Eine einfache Synthese von 5-Benzoyl-6-phenyl-1,3-dioxin-4-onen, **Synthesen von Heterocyclen, Z. Naturforschg**, **33**: 701-704.
47. Kollenz, G., Heilmayer, 1993. W., Furan-2,3-diones- Versatile Synthons in Heterocyclic Chemistry, **Trends in Heterocycl. Chem.**, **3**: 379-395.
48. Ott, W., Ziegler, E., Kollenz, G., 1976. Umsetzung von 4-Benzoyl-2,3-dioxo-5-phenyl-2,3-dihydrofuran mit *o*-Phenylendiamin, **Synthesis**, **7**: 477- 478.
49. Yıldırım, İ., Koca, İ., Dinçer, M., 2008. Studies on the Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds: Synthesis and Thermolysis of 2,3-Dihydro-4-(4-methylbenzoyl)-5-(4-methylphenyl)-furan-2,3-dione and its *N*-Reactions with Nucleophiles, **J. Chem Soc. Pak.**, **30(1)**: 134-141.
50. Üngören, Ş.H., 2009. Transformation of furan-2,3-diones with 1,8-diaminonaphthalene to naphtho-[1,8-ef][1,4]diazepin-2(1H)-ones, **Synth. Commun.**, **39**: 3657-3662.

51. Akçamur, Y., et al., 1988. A Convenient Synthesis of Functionelized Pyrimidine-2-thiones, **J. Heterocycl. Chem.**, **25**: 1419-1422.
52. Altural, B., et al., 1989. Reactions of cyclic oxalyl compounds, Part 29: A simple synthesis of functionalized 1*H*-pyrimidines, **Monatsh. Chem.**, **120**: 1015-1020.
53. Yıldırım, İ., et al., 2002. On the Synthesis of Some N-Alkyl Pyrimidine Derivatives and Determination of Their Structures, **Kuwait J. Sci. Eng.**, **29**(2): 57-65.
54. Ceran, H., 2007. 4-*p*-Metilbenzoil-5-*p*-Metilfenil-2,3-Furandion Bileşiğinin Bazı Semikarbazonlarla Reaksiyonları ve Hidroliz Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
55. Şahin, E., 2007. 4-*p*-Metilbenzoil-5-*p*-Metilfenil-2,3-Furandion Bileşiğinin Bazı Tiyosemikarbazonlarla Reaksiyonları ve Hidroliz Ürünlerinin 1,3-Dikarbonil Bileşikleri ile Reaksiyonlarının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
56. Önal, Z., Yıldırım, İ., 2007. Reactions of 4-(*p*-Methylbenzoyl)-5-(*p*-methylphenyl)-2,3-furandione with Semi-/thiosemi-carbazones, **Heterocycl. Commun.**, **13**(2-3), 113-120.
57. Koca, İ., Yıldırım, İ., 2009. Synthesis and characterization of novel pyrimidine derivatives from 2,3-furandiones, **Heterocycl. Commun.**, **15**(5), 377-384.
58. Önal, Z., et al., 2009. Reactions of 1-Amino-5-(4-Methylbenzoyl)-4-(4-Methylphenyl)Pyrimidine-2(1*H*)-thione with Various Isothiocyanates, **Heterocycl. Commun.**, **15**: 385-388.
59. Önal, Z., et al., 2010. Experimental and theoretical studies on the reactions of 1-amino-5-benzoyl-4-phenyl-1*H*-pyrimidine-2-one/-thione compounds with ethyl acetoacetate, **Struct. Chem.**, **21**: 809-816,.
60. Akçamur, Y., et al., 1986. Zur Reaktion von 4-Benzoyl-5-phenyl-2,3-furandion mit Phenylhydrazonen bzw. Phenylhydrazin, **Monatsh. Chem.**, **117**: 231-245.
61. Yıldırım, İ., et al., 2005. 4-Benzoyl-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid methanol solvate, **Acta Cryst.**, **E61**: 256-258.
62. Yıldırım, İ., Kandemirli, F., Akçamur, Y., 2005. Experimental and Quantum-Chemical Calculations on Some 1*H*-pyrazole-3-carboxamide and -3-

- carboxylate derivatives formation, **J. Mol. Struct-Theochem**, **738** (1-3): 275-279.
63. Saçmacı, M., Sarıpınar, E., Akçamur, Y., 2005. Synthesis of Novel Proponohydrazides and Their Hydrolysis Reactions, **Turk. J. Chem.**, **29**: 401-407.
 64. Korkusuz, E. and Yıldırım, İ., 2010. Synthesis and Reactions of 4-Benzoyl-1,5-diaryl-1*H*-pyrazole-3-carbonyl Chlorides with Various Semi- and Thiosemicarbazides, **J. Heterocycl. Chem.**, **47**: 472-476.
 65. Akçamur, Y., et al., 1997. Functionalization and cyclization reactions of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid, **J. Heterocycl. Chem.**, **34**: 221-224.
 66. Şener, A., 2002. et al, Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones: Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid., **J. Heterocycl. Chem.**, **39**: 869-875.
 67. İlhan, İ.Ö., Zuhall, S., Önal, Z., 2009. Synthesis and Reactions of Some 1*H*-Pyrazole-3 Carboxylic Acid Chloride, **Heterocycl. Commun.**, **15**: 279-284.
 68. İlhan, İ.Ö., Sarıpınar, E., Akçamur, Y., 2005. Synthesis of Some Pyrazole-3-carboxylic acid-hydrazide and Pyrazolopyridazine compounds, **J. Heterocycl. Chem.**, **42**: 117-120.
 69. Demir, D., 2010. 4-Benzoil-1,5-difenil-Pirazol-3-Karboksilik Asit ve Türevlerinin İndirgenmesi, Bazı Hidrazit ve 1,3-diketonlarla Reaksiyonları ile Yeni bir 2,3- Furandion Sentezi ve Reaksiyonları, Doktora Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
 70. Korkusuz, E., Çapan, İ., Yıldırım, İ., Synthesis and Reactions of Some Pyrazole-3-Carboxylic Acid Derivatives with Grignard Reagent, Elevent Tetrahedron Symposium Frontiers of Organic Chemistry, in Beijing, China, 12 June 2010.
 71. Sarıpınar, E., 1990. 4-Benzoil-5-Fenil-Furan-2,3-dion'un çeşitli semikarbazonlar, aminoguanidinler ve amidlerle reaksiyonları, Doktora Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
 72. Akçamur, Y., Kollenz, G., 1987. A Simple Synthesis of Some Novel Oxime Ethers, **Org. Prep. Proceed. Int.**, **19**: 52-56.

73. Yıldırım, İ., Kandemirli, F., 2004. Experimental and theoretical studies on some new pyrrol-2,3-diones formation, **Heteroat. Chem.**, **15**: 9-14.
74. Yıldırım, İ., İlhan, İ.Ö., 1997. Experimental and Theoretical Investigations of Functionalization and Cyclization Reactions of 4-Benzoyl-5-phenyl-2,3-furandion with Some Acetanilides, **Indian J. Chem.**, **36B**: 1138-1147.
75. Fabian, W.M., et al., 1992. Synthese von Dibenzoylacet-N-carboxyalcylamiden und Semiempirische Rechnungen Zur keto-enol Tautomerie, **Monatsh. Chem.**, **123**, 265-275.
76. İlhan, İ.Ö., 1998. Bazı furan türevi visinal-dion bileşiklerinin çeşitli anilidler, amidler ve hidrazinlerle reaksiyonları, Doktora Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
77. Saçmacı, M., 2003. Bazı Visinal Diketo-furan Sistemlerinin Hidrazonlar, İzosiyanatlar, Üratanlar ile Reaksiyonlarının Deneysel ve Semiempirik Verileri, Doktora Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
78. İlhan, İ.Ö., Altuntas, E, Yıldırım, İ., 2007. Reactions of 4-(p-methylbenzoyl)-5(p-methylphenyl)furan-2,3-dione with Various Anilides, **Asian J. Chem.**, **19(3)**: 2403-2409.
79. İlhan, İ.Ö., Ersan, F., 2007. Reaction of 4-(4-methylbenzoyl)-5-(4-methylphenyl)furan-2,3-dione with Various Amides, **Asian J. Chem.**, **19(2)**: 1379-1384.
80. Üngören, Ş.H., Saçmacı, M., Akçamur, Y., 2004. Synthesis of New 2,3-Dihydrofuran-3-one Derivative and its Reactions with Some Primary Amines, **J. Heterocycl. Chem.**, **41**: 151-155.
81. Saçmacı, M., et al., 2005. 2,4,5-Substituted Furan-3(2H)-ones: Synthesis, Reactions with Amino Acid and Hydrazine Derivates, **Heteroat. Chem.**, **16**: 235-241.
82. Saçmacı, M., Üngören, Ş.H., Akçamur, Y., 2006. Preparation and Characterization of Novel Pyrrol-3-ones Attached to α/β -Amino Acids Esters and Amides, **Amino Acids**, **31(4)**, 397-401.
83. Koca, İ., 2009. Bazı 4-Aroil-5-Aril-2,3-Furandion Bileşiklerinin Aktive Edilmiş pi Bağı İçeren Nükleofiller ve Çeşitli Üre Türevleriyle Reaksiyonları, Doktora Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.

84. Koca, İ., Yıldırım, İ., Şahin, E., 2010. Multicomponent Reactions of Furan-2,3-diones: Synthesis and Characterizations of Furo[3,2-c]pyran-4-ones, **Helv. Chim. Acta**, **93**: 1336-1343.
85. Şener, A., et al., 2008. Efficient Synthesis of Some Oxalacetic Acid and Pyruvic Acid Derivatives from The Reactions of 2,3-Furandiones with 2-Phenylindole, **Tetrahedron Lett.**, **49**: 2828-2831.
86. Korkusuz, E., Yıldırım, İ., 2011. On The Reactions of Furan-2,3-diones with Oxindole and Lawesson Reagent. Synthesis of New 2*H*-indol-2-ones, Bis-Furanones and –Pyrrolones, **Helv. Chim. Acta**, **94(5)**: 801–810.
87. Korkusuz, E., 2011. Furan-2,3-dionların Azin, Hidroksilamin ve Hidrazin Türevleri ile Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
88. İnkaya E., Dinçer M., Şahan E., Korkusuz E., Yıldırım İ., Büyükgüngör O., 2013. An Experimental And Theoretical Study On Concomitant Polymorphism Of A Dithiocarbonimidates Derivate In A Single Space Group, **J. Mol. Struct.**, 1039: 179-188.
89. Şahan, E., 2014. Pirimidin Türevi Aminlerin Çeşitli Reaktiflerle Fonksiyonlandırma Reaksiyonları, Doktora Tezi, Erciyes Üniv., Kayseri.
90. İnkaya, E., Dinçer, M., Şahan, E., Yıldırım, İ., Büyükgüngör, O., 2012. Structure Of 5-Benzoyl-4-Phenyl-2-Chloropyrimidine Studied By X-Ray Diffraction, Dft Calculations, Nmr And Ft-Ir Spectra, **J. Mol. Struct.**, 1030: 1-9.
91. İnkaya, E., Dinçer, M., Şahan, E., Yıldırım, İ., 2013. Synthesis, Spectroscopic And Structural Characterization Of 5-Benzoyl-4-Phenyl-2-Methylthio-1*H*-Pyrimidine With Theoretical Calculations Using Density Functional Theory, **Spectrochim. Acta A**, 114: 92-100.
92. Terpetsching, E., et al., 1991. Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds. Photochemical and Thermal 2+2 Cycloadditions of Diphenylketene and Diphenylketene-N-(4-Methylphenyl)-imine to Five Membered Heterocyclic 2,3-diones, **Tetrahedron**, 47: 3045-3058.
93. Veljković, I. S., 2005. Multicomponent Reactions of Siloxycyclopropanes for Synthesis of Unnatural Amino acids and Their Application in Synthesis of Peptidomimetics, Doktora Tezi, Freien Üniversitesi, Berlin.

94. Wikipedia The Free Encyclopedia, Multicomponent Reactions, <http://en.wikipedia.org/wiki/Multi-componentreaction>, Mart 2016.
95. Organic Chemistry Portal, Reactions, Special Topics, Multicomponent Reactions, <http://www.organic-chemistry.org/topics/multicomponent-reactions.shtm>, Mart 2016.
96. Azizi, N., Khajeh, M., Hasabi, M
97. Synthesis of 2-Imino-4-methylene-1,3-dithiolanes. **Helv. Chim. Acta**, **94**: 831-833.
98. Alizadeh, A., Rostamnia, S., Zohreh, N., Hosseinpour, R., 2009. A simple and effective approach to the synthesis of rhodanine derivatives via three-component reactions in water. **Tetrahedron Lett.**, 50: 1533–1535.
99. Alizadeh, A., Zohreh, N., Sabahnoo, H., Noaparast, Z., 2011. A novel multicomponent approach to the synthesis of 1,3-thiazolidine-2-thiones. **Tetrahedron**, 67: 1709-1715
100. Nitsche, C., Klein D. C., 2012. Aqueous microwave-assisted one-pot synthesis of N-substituted rhodanines. **Tetrahedron Lett.**, 53: 5197–5201.
101. Yavari, I., Sirouspour, M., Souri, S., 2010. One-pot synthesis of functionalized 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazinanes from primary amines, CS₂, and itaconic anhydride. **Mol. Divers**, 14: 611–615.
102. Azizi, N., Aryanasab, F., Saidi, R. M., 2006. Straightforward and Highly Efficient Catalyst-Free One-Pot Synthesis of Dithiocarbamates under Solvent-Free Conditions. **Organic Lett.**, 8 (23): 5275-5277.
103. Xia, S., Wang, X., Ge, Z., Cheng, R., Li, R., 2009. An efficient synthesis of arylthiocarbamic acid esters from Michael addition of electron-deficient alkenes with arylamines and CS₂ in solid media alkaline Al₂O₃. **Tetrahedron**, 65: 1005–1009.
104. Yıldız, A., Genç, Ö., 1993. Enstrümental Analiz, 112, Hacettepe Üniv. Yayınları, A-64, Ankara.
105. Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A., 1998. Fifth Edition, Çeviri Ed.; Kılıç, E., Köseoğlu, F., Yılmaz, H., Enstrümental Analiz İlkeleri, Bölüm 17, 420, 421, Bilim Yayıncılık, Ankara.
106. Willard, E.D.H., et al., 1981. Instrumental Methods of Analysis, 6th von Nostrand Comp., Newyork, 177-216 and 316-372.

107. Silverstein, R.M., Bassler, A.C., Morrill, T.C., 1981. Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4. Edition, John Wiley and Sons, N.Y., 95-304, USA.
108. Erdik, E., 1993. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Bölüm 3-5, Ankara.
109. Williams, D.H., Fleming, J., 1975. Spektroskopische Methoden zur Struktur Aufklärung, Stuttgart, p., 45-75.
110. Günzler, H, Böck, H., 1975. IR-Spektroskopie, Eine, Einführung, 104-106, Verlag Chemie, Gmbh, D-6940 Weinheim.
111. Balcı, M., 2000. Nükleer Manyetik Rezonans, Metu Press-Yayınları, ODTÜ, Ankara, 50-360.
112. Macomber, R.S., 1998. A Complete Introduction to Modern NMR Spektroskopy, Wiley Inter Sci., 68-87.
113. ACD (Advanced Chemistry Development inc.) firmasının ^V4.5 “HNMR Spectrum Generator 4.5 ve CNMR Spectrum Generator 4.5 CHEMIST’S VERSION” bilgisayar program CD’si, made in Canada.
114. Erdik, E., 2001. Denel Organik Kimya, A.Ü.F.F. Döner Sermaye İşletmesi Yayınları, Yayın No. 44, Ankara.
115. Borza, I., Kolok, S., Ignacz-Szendrei, G., Greiner, I., Tarkanyı, G., Galgoczy, K., Horvath, C., Farkas, S., Domany, G., 2005. Indole-2-carboxamidines as novel NR2B selective NMDA receptor antagonists. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** **15**(24):5439-5441.
116. Shirinzadeh, H., 2010. İndol Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezleri Yapı Aydınlatmaları ve Biyolojik Aktivite Üzerine Çalışma, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniv., Ankara.
117. Shaoyong, K., Liqiao, S., Xiufang, C., Qingyu, Y., Ying, L., Ziwen, Y., 2012. Heterocycle-functional gramine analogues: Solvent- and catalyst- free synthesis and their inhibition activities against cell proliferation. **Eur. J. Med. Chem.**, 54: 248-254.
118. Aydın H., Yıldırım İ., Multicomponent Reactions of 1-Amino-5-aroyl-4-aryl-1H-pyrimidin-2-ones: Synthesis of Some Gramine Analogues, Anotolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, ACSOC II,, Aydın, Türkiye, 21-24 Mart 2016, pp.82-82.

119. Hilmya, K. M., et al., 2010. Synthesis of new pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives a antibacterial and antifungal agents. **Eur. J. Med. Chem.**, 45: 5243-5250.
120. Panahi, F., et al., 2013. Synthesis of new pyrimidine-fused derivatives as potent and selective antidiabetic a-glucosidase inhibitors, **Carbohydr. Res.**, 380: 81–91
121. Akkuş, B., 2009. Nükleobaz İçeren Karışık Ligandlı Metal Fosfin Kompleksleri Sentezi, Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniv. Adana.
122. Szolar, O., 2007. Environmental and pharmaceutical analysis of dithiocarbamates, **Anal. Chim. Acta**, 582: 191–200.
123. Kim, C., Kim J., Moon S., Hsu C., Seo J., Ahn Y., 2000. Biphasic effects of dithiocarbamates on the activity of nuclear factor-kB, **Eur. J. Pharmacol**, 392:133–136.
124. Kamenosonoa, T., Shimadab H., Funakoshic T., Kojimaa S., Imamuraa Y., 2002. Structure-effect relationship in the mobilization of cadmium in mice by several dithiocarbamates, **Comp. Biochem Physiol. Part C**, 132: 61–66.
125. Somers, P., Medford R., Saxena U., 2000. Dithiocarbamates: Effects On Lipid Hydroperoxides And Vascular Inflammatory Gene Expression, **Free Radical Bio. Med.** 28:1532–1537.
126. Kanchi, S., Singh, P., Bisetty, K., 2014. Dithiocarbamates as Hazardous Remediation Agent: A critical Review on Progress in Environmental Chemistryfor İnorganic Species Studies of 20th century. **Arab. J. Chem.**, 7:11-25.
127. Kılıç, Z., 2008. İndol Türevi Bazı Yeni Bileşiklerin Sentezleri ve Anti-Kanserojen Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniv., Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Hava AYDIN

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 01 Ocak 1993, Kayseri

Medeni Durumu: Bekar

Tel: +90 507 276 35 24

email:havva_aydin38@hotmail.com

Yazışma Adresi: Mevlana Mah. Özkan Sok. Yiğit Apt. No:9/4 Talas/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	EÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2013
Lise	Mustafa Eraslan Anadolu Lisesi	2009

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2012- 2012	EÜ Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)	Staj

YABANCI DİL

İngilizce