

59027

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI BİYOLOJİK ETKİLİ KONDANSE HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLER ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. Birsen TOZKOPARAN

T 59027

Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Farmasötik Kimya Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mevlüt ERTAN

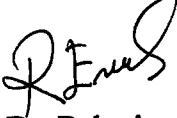
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

ANKARA
1997

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından *Farmasötik Kimya* Programında *Doktora tezi* olarak kabul edilmiştir.


Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mevlüt Ertan
Hacettepe Üniversitesi


Üye : Prof. Dr. Rahmiye Ertan
Ankara Üniversitesi


Üye : Prof. Dr. Cihat Şafak
Hacettepe Üniversitesi


Üye : Doç. Dr. Selma Saraç
Hacettepe Üniversitesi


Üye : Doç. Dr. Ayla Balkan
Hacettepe Üniversitesi

ONAY :

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Nedim Sezgin İlgi
Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada 2-benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri yapısında otuz altı bileşiğin sentezi yapılarak, kalsiyum antagonist ve antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir. Bileşikler 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyonların sodyum asetat, asetik asit, asetik anhidrit varlığında kloroasetik asit ve nonsüstitüe veya süstitüe benzaldehitlerle reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve reaksiyon yüzde verimleri aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış; yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi ve eleman analizi verileri ile kanıtlanmıştır. Bileşik *VIIb*'nin X-ışınları kristalografisi verileri, bileşiğin Z konfigürasyonda olduğunu göstermiştir.

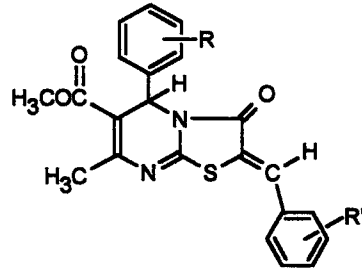
Bileşik *IXa Chiralcel OD* -selüloz tris(3,5-dimetilfenilkarbamat)- olarak bilinen ticari olarak mevcut bir kiral kolon kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile analitik olarak enansiyomerlerine ayrılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerden sadece dokuzunun kalsiyum antagonist etkisi incelenmiştir. Bileşiklerin kalsiyum antagonist etkisi düz kaslarda baryum klorür ile oluşturulan kasılmaların yüzde gevşemesi olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin hiçbiri standart nikardipin ile karşılaştırıldığında dikkate değer kalsiyum antagonist aktivite göstermemiştir.

Bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri farelerde karagenin ile oluşturulan arka pençe ödemi testi ile incelenmiştir. 5 Numaralı konumda 2-metoksifenil, 2-numaralı konumda benziliden grubu taşıyan bileşik *VIIa*'nın serideki en etkili bileşik olduğu bulunmuştur.

Karagenin reaktifleri

Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve reaksiyon verimleri



Bileşik No	R	R'	E.d. °C	% Verim
Ia	-H	-H	164-5	60.58
Ib		4-CH ₃	210-1	59.61
Ic		4-OCH ₃	179-80	49.05
Id		4-Cl	206-7	70.02
IIa	2-NO ₂	-H	222-3	66.60
IIb		4-CH ₃	219-20	66.74
IIc		4-OCH ₃	233-4	67.67
IId		4-Cl	205-6	64.38
IIIa	3-NO ₂	-H	187-8	44.78
IIIb		4-CH ₃	211-2	54.51
IIIc		4-OCH ₃	206-7	50.27
IIId		4-Cl	204-5	59.21
IVa	2-Cl	-H	220-1	47.07
IVb		4-CH ₃	203-4	68.35
IVc		4-OCH ₃	196-7	54.95
IVd		4-Cl	206-7	78.37
Va	3-Cl	-H	186-7	71.78
Vb		4-CH ₃	192-3	59.23
Vc		4-OCH ₃	161-2	71.44
Vd		4-Cl	194-5	69.12
VIa	2-OCH ₃	-H	193-4	70.15
VIb		4-CH ₃	227-8	68.69
VIc		4-OCH ₃	240-1	61.94
VIId		4-Cl	226-7	79.72
VIIa	3-OCH ₃	-H	176-7	54.10
VIIb		4-CH ₃	168-9	50.06
VIIc		4-OCH ₃	161-2	53.27
VIIId		4-Cl	128-9	58.80
VIIIa	2-CH ₃	-H	196-7	64.16
VIIIb		4-CH ₃	195-6	53.76
VIIIc		4-OCH ₃	177-8	48.33
VIIIId		4-Cl	211-2	79.74
IXa	3-CH ₃	-H	176-7	58.72
IXb		4-CH ₃	218-9	63.92
IXc		4-OCH ₃	186-7	53.22
IXd		4-Cl	208-9	53.76

Anahtar kelimeler: Tiyazolo[3,2-a]pirimidin, kiral ayırım, kalsiyum antagonist etki, antiinflamatuvar etki

ABSTRACT

In this study, thirty six 2-benzylidene-5-phenyl-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl esters were synthesized and screened for their calcium antagonistic and antiinflammatory activities. The compounds were prepared by reacting 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones with chloroacetic acid and substituted or nonsubstituted benzaldehydes in the presence of sodium acetate, acetic acid and acetic anhydride. The melting points and the percentage yield of the compounds synthesized are given in the table below.

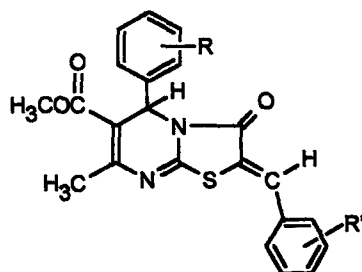
The physical properties, R_f values on thin layer chromatography and the UV absorption properties of the synthesized compounds were determined. The structures of the compounds were proved by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, mass spectroscopy and elemental analysis. The X-ray crystallography data of the compound *VIIIb* shows that this compound is in *Z* configuration.

Compound *IXa* was resolved into its enantiomers by high performance liquid chromatography using a commercially available chiral stationary phase, cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate), known as *Chiralcel OD*.

Only nine of the synthesized compounds were tested for calcium antagonistic activity. The calcium antagonistic activity of the compounds were evaluated as a percentage of relaxant response of BaCl_2 -induced contractions on smooth musculature. None of the compounds exhibits a noticeable calcium antagonistic activity compared with the standard nicardipine.

The antiinflammatory activity of the compounds was tested by carrageenan hind paw edema test. It was found that compound *VIa* having 2-methoxyphenyl group at the position 5 and benzylidene group at the position 2 was the most potent compound in this series.

Melting points and reaction yields of the compounds synthesized



Compound No	R	R'	M.p. °C	Yield %
Ia	-H	-H	164-5	60.58
Ib		4-CH ₃	210-1	59.61
Ic		4-OCH ₃	179-80	49.05
Id		4-Cl	206-7	70.02
IIa	2-NO ₂	-H	222-3	66.60
IIb		4-CH ₃	219-20	66.74
IIc		4-OCH ₃	233-4	67.67
IId		4-Cl	205-6	64.38
IIIa	3-NO ₂	-H	187-8	44.78
IIIb		4-CH ₃	211-2	54.51
IIIc		4-OCH ₃	206-7	50.27
IIId		4-Cl	204-5	59.21
IVa	2-Cl	-H	220-1	47.07
IVb		4-CH ₃	203-4	68.35
IVc		4-OCH ₃	196-7	54.95
IVd		4-Cl	206-7	78.37
Va	3-Cl	-H	186-7	71.78
Vb		4-CH ₃	192-3	59.23
Vc		4-OCH ₃	161-2	71.44
Vd		4-Cl	194-5	69.12
VIa	2-OCH ₃	-H	193-4	70.15
VIb		4-CH ₃	227-8	68.69
VIc		4-OCH ₃	240-1	61.94
VIId		4-Cl	226-7	79.72
VIIa	3-OCH ₃	-H	176-7	54.10
VIIb		4-CH ₃	168-9	50.06
VIIc		4-OCH ₃	161-2	53.27
VIIId		4-Cl	128-9	58.80
VIIIa	2-CH ₃	-H	196-7	64.16
VIIIb		4-CH ₃	195-6	53.76
VIIIc		4-OCH ₃	177-8	48.33
IIId		4-Cl	211-2	79.74
IXa	3-CH ₃	-H	176-7	58.72
IXb		4-CH ₃	218-9	63.92
IXc		4-OCH ₃	186-7	53.22
IXd		4-Cl	208-9	53.76

Key words: Thiazolo[3,2-a]pyrimidine, chiral separation, calcium antagonistic activity, antiinflammatory activity

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin hazırlanmasında bana her türlü olanağı sağlayan, çalışmalarına yön veren değerli hocam Sn. Prof. Dr. Mevlüt Ertan'a,

¹H-NMR, kütle spektrumları ve eleman analizlerinin alınmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. W. Wiegrebe (Regensburg Universität, Regensburg-Almanya), Prof. Dr. G. Blaschke (Westfälische Wilhelms Universität, Münster-Almanya) ve Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Doç. Dr. Hülya Akgün'e; IR spektrumlarının alınmasını sağlayan Uzm. Ecz. Yeşim Altaş'a,

X-Işınları kristalografi çalışmasını yapan M. Lage (Westfälische Wilhelms Universität, Münster-Almanya) ve yorumlanmasını sağlayan Hacettepe Üniversitesi Fizik Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Engin Kendi ve ekibine,

HPLC ile enansiyomer ayırımı çalışmasındaki yardımlarından dolayı Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Sn. Doç Dr. Selma Saraç'a,

Kalsiyum antagonist aktivite çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Kevser Erol ve araştırma ekibine,

Antiinflamatuvar aktivite çalışmalarını yapan Fakültemiz Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Rümeyza Demirdamar ve araştırma görevlisi Uzm. Ecz. Pelin Kelicen'e,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. 1,2,3,4-TETRAHİDROPİRİMİDİN-2-ON(TİYON)LAR	4
2.1.1. Sentezleri	4
2.1.1.1. Biginelli Reaksiyonu	4
2.1.1.2. Atwal Modifikasyonu	6
2.1.1.3. Diğer Yöntemler	6
2.1.2. Kimyasal Reaksiyonları	7
2.1.2.1. Oksidasyon Reaksiyonları	7
2.1.2.2. Redüksiyon Reaksiyonları	8
2.1.2.3. Alkilasyon ve Açılasyon Reaksiyonları	9
2.1.2.4. 5 Numaralı Konumdaki Sübstitüente Ait Reaksiyonlar	12
2.1.2.5. 6 Numaralı Konumdaki Sübstitüente Ait Reaksiyonlar	13
2.1.2.6. Halka Değişim Reaksiyonları	15
2.1.2.7. Halka Kondanzasyon Reaksiyonları	16
2.1.3. Stereokimyasal Bakış	21
2.1.4. Spektral Özellikleri	24
2.1.4.1. UV Spektrumu	24
2.1.4.2. IR Spektrumu	24
2.1.4.3. ¹ H-NMR Spektrumu	24
2.1.4.4. ¹³ C-NMR Spektrumu	24

2.1.4.5. Kütle Spektrumu	25
2.1.5. Biyolojik Özellikleri	26
2.2. TİYAZOLOPİRİMİDİNLER	27
2.2.1. Sentezleri	27
2.2.2. Kimyasal Reaksiyonları	27
2.2.3. Spektral Özellikleri	28
2.2.3.1. UV Spektrumu	28
2.2.3.2. IR Spektrumu	28
2.2.3.3. ¹ H-NMR Spektrumu	29
2.2.4. Biyolojik Özellikleri	29
2.3. KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER	29
2.4. İNFLAMASYON VE ANTİİNFLAMATUVAR ETKİ MEKANİZMALARI HAKKINDA GENEL BİLGİLER	31
3. TEORİK KISIM	33
3.1. SENTEZ ÇALIŞMALARI	33
3.2. YAPI ANALİZLERİ	36
3.3. ENANSİYOMER AYIRIM ÇALIŞMALARI	44
3.4. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI	44
3.4.1. Kalsiyum Antagonist Aktivite Tayin Yöntemleri	44
3.4.2. Antiinflamatuvar Aktivite Tayin Yöntemleri	45
4. DENEYSEL KISIM	47
4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR	47
4.1.1. Materyal	47
4.1.2. Sentez Yöntemleri	47
4.1.2.1. Erime Derecesi Tayinleri	47
4.1.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	47
4.1.3. Spektrometrik Kontroller	48
4.1.3.1. UV Spektrumları	48
4.1.3.2. IR Spektrumları	48
4.1.3.3. ¹ H-NMR Spektrumları	49
4.1.3.4. ¹³ C-NMR Spektrumları	49
4.1.3.5. Kütle Spektrumları	49
4.1.4. Eleman Analizleri	49

4.1.5. X-Işımları Analizi	49
4.1.6. HPLC Analizleri	49
4.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI	50
4.2.1. Kalsiyum Antagonist Etki Tayini	50
4.2.1.1. Materyal	50
4.2.1.2. Yöntem	50
4.2.2. Antiinflamatuvar Etki Tayini	50
4.2.2.1. Materyal	50
4.2.2.2. Yöntem	51
4.2.2.3. ED ₅₀ Çalışması	51
5. BULGULAR	52
5.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR	52
5.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI	92
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	94
7. KAYNAKLAR	97
ÖZGEÇMİŞ	110

KISALTMALAR DİZİNİ

1,4-DHP	1,4-Dihidropiridin
HMPT	Heksametilfosfor triamit
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
VOC	Voltaj bağımlı kanal
ROC	Reseptör bağımlı kanal
PG	Prostaglandin
TxA ₂	Tromboksan A ₂
PGI ₂	Prostasiklin
PAF	Trombosit aktive edici faktör
LT	Lökotrien
HPETE	Hidroperoksi eikozatetraenoik asit
HETE	Hidroksi eikozatetraenoik asit
PMNL	Polimorfonükleer lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1.1. Sentezi yapılan bileşikler	3
2.1. Kalsiyum kanal modülatörlerinde hipotetik DHP-reseptörüne bağlanma modeli	23
2.2. 1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-4-aril-5-karbetoksi/-asetil-2-tiyokso/-okso-pirimi- pirimidinlerin elektron iyonizasyon tekniği ile alınan kütle spektrumunda oluşan ürünleri gösteren parçalanma şeması	25
3.1. 1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-tiyonların (I-IX) sentezi	33
3.2. Biginelli bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	33
3.3. 2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimi- dinlerin (Ia-IXd) sentezi	34
3.4. 2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimi- dinlerin (Ia-IXd) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	35
3.5. Bileşik IVb'nin metanolde alınan UV spektrumu	37
3.6. Bileşik IVb'nin potasyum bromürde alınan IR spektrumu	37
3.7. Bileşik IVb'nin CDCl ₃ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	38
3.8. Bileşik Ic'nin bazı karbon atomlarının ¹³ C-NMR bulguları	39
3.9. Bileşik Ic'nin CDCl ₃ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu	39
3.10. Bileşik VIIb'nin X-ışınları kristalogramı	40
3.11. Bileşik IIa ve IIb'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumunda temel pikin oluşumunu gösteren parçalanma şeması	42
3.12. Bileşik IVb'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu	42
3.13. 2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimi- dinlerin (Ia-IXd) elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spekt- rumlarında gözlenen başlıca iyonların muhtemel oluşumlarını gösteren parçalanma şeması	43
3.14. Rasemik bileşik IXa'nın HPLC ile enansiyomerlerine ayırımı	44

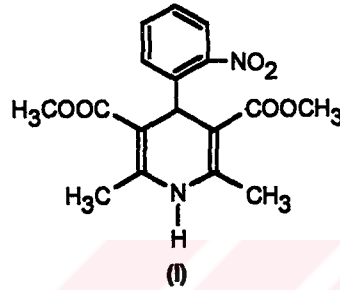
TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve reaksiyon verimleri	v
Melting points and reaction yields of the compounds synthesized	vii
3.1. Bileşik <i>VIIIb</i> için kristalografik deneysel parametreler	40
3.2. Bileşik <i>VIIIb</i> için geometrik parametreler	41
5.1. Bileşik <i>Ia,IIa,IIIa,IVa,Va,VIa,VIIa,VIIIa,IXa</i> ve nikardipinin izole sıçan ileumunda 4×10^{-3} M BaCl ₂ ile oluşturulan kontraksiyonları gevşetici etkileri	92
5.2. Sentezi yapılan bileşiklerin (<i>Ia-IXd</i>), aspirin ve indometasinin karageninle oluşturulan inflamasyonu % inhibe edici etkileri ve ED ₅₀ değerleri	93

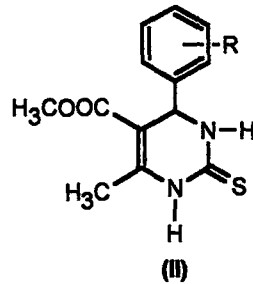
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anjina, kardiyak aritmi, hipertansiyon sıklıkla görülen, sağlığı önemli ölçüde etkileyen ve halen tedavisinde güçlüklerle karşılaşılan kardiyovasküler hastalıklardan bazılarıdır. Günümüzde serbest kalsiyum (Ca^{+2}) iyonunun hücre içine girişini engelleyerek total periferik damar rezistansını düşüren ve "Kalsiyum Kanal Blokörleri = Kalsiyum Antagonistleri" adı verilen bir grup vazodilatör bileşik anjina ve hipertansiyon tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (1-3).

Bugüne kadar farklı kimyasal yapıya sahip çok sayıda kalsiyum antagonisti tanımlanmıştır. Bunlardan 1,4-dihidropiridinler (1,4-DHP) 1972 yılında ilk tedaviye giren nifedipin (I) bileşiği ile önem kazanmıştır (4,5).

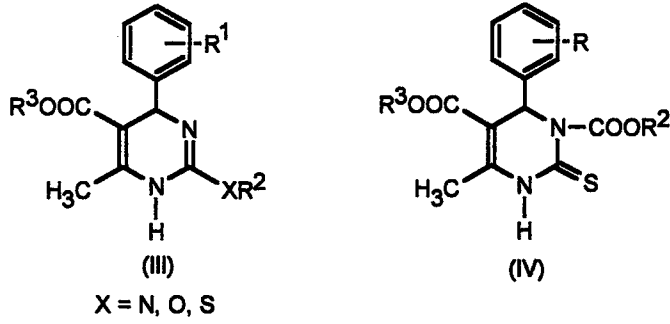


Grubun prototipi olan nifedipinin dezavantajı, plazma yarılanma ömrünün kısa olması ve yeterli klinik etkinliği sağlayabilmek için günde birden fazla tekrarlanan dozda kullanımının gerekmesidir. Bu uzun süreli tedavide istenmeyen bir durumdur. Bilindiği gibi ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılan klasik modifikasyon yöntemlerinden biri, etken madde üzerindeki süstituentlerde değişiklikler yapmak, bir diğeri de halka izosterlerini kullanmaktır. Bu düşünceyle nifedipinin 4 numaralı konumundaki fenil halkasında, 3 ve 5 numaralı konumlarındaki ester gruplarında ve 2 ve 6 numaralı konumlarındaki metil grupları üzerinde yapılan modifikasyonlarla daha potent, yüksek doku seçiciliği olan, daha uzun etki süreli ve daha az yan etkili bileşiklerin oluşturulması düşünülmüş ve yapılan çalışmalar sonucunda çok sayıda bileşik tedaviye sunulmuştur (6,7). *Ertan ve arkadaşları* (8,9) 1,4-dihidropiridin halka izosteri olarak, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyon (II) yapısında birçok bileşiğin sentezini yaparak nifedipine benzer farmakolojik özellikler gözlemişlerdir.

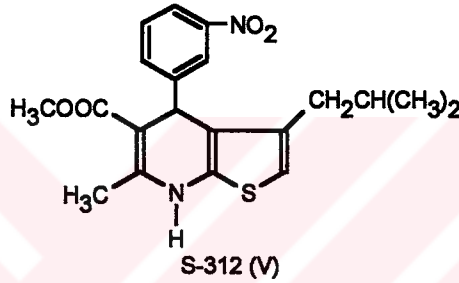


Tetrahidropirimidin halkasında 2 numaralı konumun alkil grubu ile süstitüe edilmesi ile oluşturulan 2-süstitüe-4-aril-1,4-dihidro-6-metil-pirimidin-5-karboksilik asit esterleri (III) ve 3 numaralı konumdaki azot atomuna alkoksikarbonil grubunun getirilmesi ile oluşturulan 3-süstitüe-4-aril-1,4-dihidro-6-metil-pirimidin-5-karboksilik asit esterleri (IV) optimum

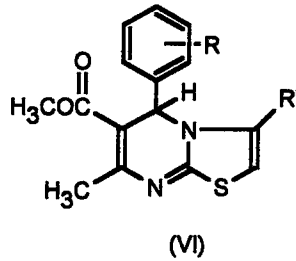
vazorölsan, in vivo güçlü ve uzun süreli antihipertansif etkileri ile dikkati çekmektedir (10,11,12).



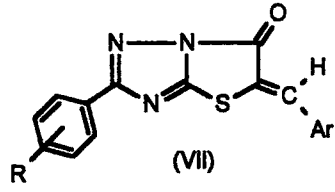
1,4-Dihidropiridin türevlerinde alışlagelmiş 2 ve 3 numaralı konumlardaki karbon atomlarının sübstütüsyonu yerine halka siklizasyonuna gidilerek 4-aril-4,7-dihidrotiyeno[2,3-b]piridin yapısına sahip bileşiklerin sentezi yapılmış ve bunlardan metil 4,7-dihidro-3-izobutil-6-metil-4-(3-nitrofenil)tiyeno[2,3-b]piridin-5-karboksilat bileşiğinde (S-312) (V) ümit verici kardiyovasküler etki gözlenmiştir (13).



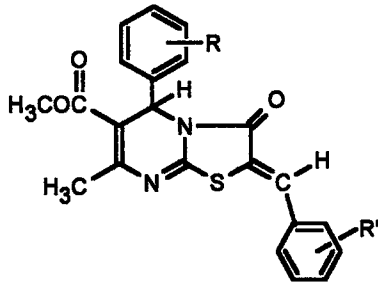
1,4-Dihidropiridinlerdeki halka siklizasyon reaksiyonlarına benzer reaksiyonlar, halka izosteri olan 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyonlar üzerinde denenerek 5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin yapısındaki bileşiklerin (VI) sentezi yapılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri incelenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (14-16).



Bu çalışmada daha önceki çalışmalarımızın doğrultusunda kondanse pirimidin türevlerinde tiyazol halkasındaki çifte bağın kaldırılmasının ve halkaya getirilen sübstütüentlerin aktivite açısından öneminin incelenmesi amacıyla, 2-benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri yapısında ki bileşiklerin sentezinin yapılması ve kalsiyum antagonist etkileri yönünden incelenmesi düşünülmüştür. Bazı kondanse tiyazol halkası taşıyan pirimidin türevlerinin antiinflamatuvar etki göstermeleri (17,18) ve ayrıca sentezi düşünülen bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri bildirilen 2-aril/-metil-6-arilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-onlara (VII) yapısal benzerliği nedeniyle (19,20) söz konusu bileşiklerin antiinflamatuvar etkilerinin de incelenmesi düşünülmüştür.



Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları aşağıda gösterilmiştir (*Şekil 1.1.*):



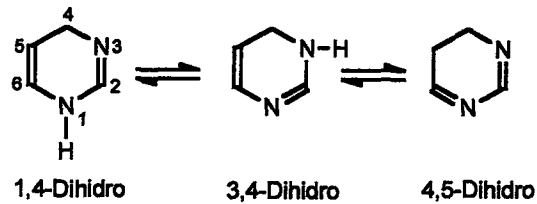
R = -H; 2-NO₂; 3-NO₂; 2-Cl; 3-Cl
 2-OCH₃; 3-OCH₃; 2-CH₃; 3-CH₃
 R' = -H; 4-CH₃; 4-OCH₃; 4-Cl

Şekil 1.1. Sentezi yapılan bileşikler

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 1,2,3,4-TETRAHİDROPİRİMİDİN-2-ON(-TİYON)LAR

Pirimidinlerin redüklenmiş türevleri olan dihidropirimidinler için üç totomerik formdan söz etmek mümkündür. Bugüne kadar pek çok çalışmada redüklenmiş pirimidinler, totomerizm tartışılmaksızın olası totomerik formlarından biri olan 3,4-dihidropirimidinler esas alınarak tanımlanmışlardır. Bu konuda yapılan çalışmalarda yapıya bağlı olan sübstitüentlerin, ısının, çözeltide küçük miktarlarda bulunan suyun, eser düzeydeki hidrojen iyonu varlığının ve çözeltideki madde konsantrasyonunun totomer dengesi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (21-24).

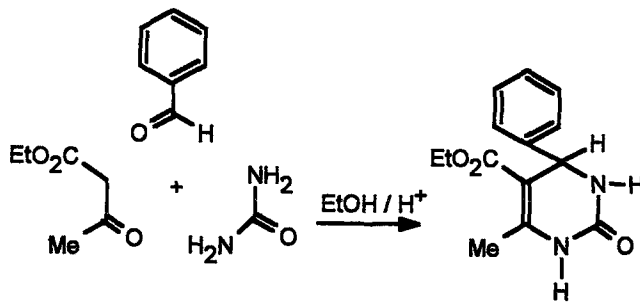


2 Numaralı konumunda bir okso veya tiyokso taşıyan ve 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on(-tiyon) olarak da isimlendirilmesi mümkün olan bileşikler biz, daha önce yaptığımız çalışmalarla uyumlu olması amacıyla, Chemical Abstract'ta geçtiği şekilde 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on(-tiyon)lar olarak isimlendirmeyi ve numaralandırmayı uygun gördük.

2.1.1. Sentezleri

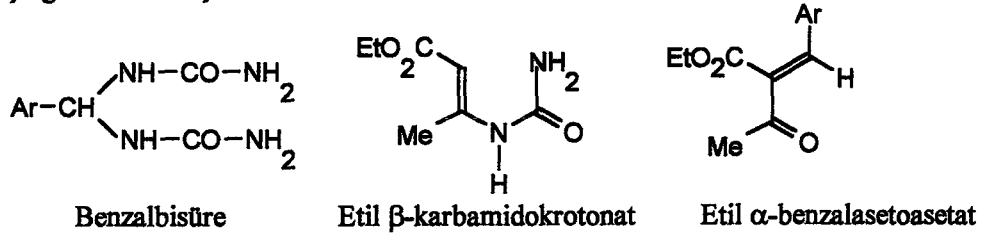
2.1.1.1. Biginelli Reaksiyonu:

Aromatik aldehit, üre ve etil asetoasetatın asit katalizörlüğünde etanol içinde gerçekleştirilen kondanzasyon reaksiyonu ile 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on yapısındaki bileşiklerin sentezini ilk kez 1891 yılında *Pietro Biginelli* (25) bildirmiştir. Pirimidinlerin kısmen redüklenmiş türevlerinin elde edildiği bu reaksiyona *Biginelli Reaksiyonu* veya *Biginelli Kondanzasyonu* ismi verilmiştir. 1929 yılında *Hinkel ve Hey* (26) Biginelli'nin metodunu üre yerine tiyofüre kullanarak modifiye etmişlerdir. 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on(-tiyon) yapısındaki bileşikler, literatürde bu grup bileşikler ilk kez sentezleyen kişinin ismiyle *Biginelli bileşikleri* olarak da anılmaktadır.



Biginelli Reaksiyonunun Mekanizması

Biginelli reaksiyonunun mekanizması ile ilgili ilk bulgular 1933 yılında *Folkers ve arkadaşları* (27,28) tarafından ortaya konulmuş ve reaksiyonun asit katalizörlüğünde yürüdüğü deneysel olarak kanıtlanmıştır. Araştırmacılar, üre, aromatik aldehit ve etil asetoasetatın tek kap reaksiyonunda, reaksiyonun bileşenlerin ikili reaksiyonlarla oluşturdukları bimoleküler reaksiyon ürünlerinden biri üzerinden (benzalbisüre, etil β -karbamidokrotonat, etil α -benzalasetoasetat) yürüdüğünü ileri sürmüşlerdir. Etil α -benzalasetoasetatın üre ile kondanzasyonunda verimin çok düşük olduğunu ayrıca çalışılan reaksiyon şartlarında etil β -karbamidokrotonatın hidroliz olduğunu saptayan araştırmacılar, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on(-tiyon)ların benzalbisüre ile etil asetoasetatın reaksiyonu sonucu oluştuğunu bildirmişlerdir.



Reaksiyon mekanizmasına yeni bir yaklaşım 1973 yılında *Sweet ve Fissekis* (29) tarafından getirilmiştir. Araştırmacılar, *Folkers ve arkadaşlarının* aksine reaksiyonda ilk aşamada benzaldehit ve etil asetoasetatın asit ortamda *aldol kondanzasyonu* tipindeki bir reaksiyonu ile α -benzalasetoasetat oluşumunu sağlayan bir karbonyum iyonu oluşturduğunu, bu karbonyum iyonunun üreyle reaksiyonu sonucu halka siklizasyonunun gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir.

Biginelli Bileşikleri Üzerinde Yapılan Modifikasyonlar

Klinikte önemli kullanıma sahip nifedipin benzeri 1,4-dihidropiridin türevi kalsiyum antagonistlerine yapısal benzerliklerinden dolayı son yıllarda tetrahidropirimidinlerle ilgili çalışmalar artmıştır. Bunun sonucu olarak klasik siklokondanzasyon reaksiyonunun uygulaması üç bileşende yapılan modifikasyonlar ile genişletilmiştir. Bu modifikasyonlar daha çok aldehit bileşeni üzerinde yoğunlaşmış ve reaksiyonda pek çok aromatik aldehitin yanı sıra (8,9,27,30-39), alifatik (27,32,33,40-43) ve heterosiklik aldehitler de (27,32,40,44-47) kullanılmıştır. Çeşitli monosakkarit aldozların (trioz, tetroz, pentoz, heksoz) kullanıldığı reaksiyonlarda ise 4 numaralı konumda şeker benzeri grup taşıyan bileşikler elde edilmiştir (48,49). Diğer taraftan Biginelli reaksiyonunda, aldehit bileşeni yerine α,β -dikloroetil etil eterin kullanılması sonucu 4-klorometil türevi elde edilmiştir (50). 4-Nonsübstitüe türev, etil asetoasetat ile metilenürenin reaksiyonu ile hazırlanmıştır (27,42).

β -Ketoester bileşeni olarak sıklıkla kullanılan metil/etil asetoasetatlardan başka, benzil asetoasetoasetat (42,51), (-)-mentil asetoasetat (51), β -kloroetil asetoasetat (52), 2-furanilmetil asetoasetat (53) ve etil tiyoasetoasetat (53) gibi diğer asetoasetik asit esterleri de Biginelli reaksiyonunda başarıyla kullanılmışlardır. Benzoil asetik asit esterleri kullanıldığında 6 numaralı konumda fenil içeren bileşik elde edilmiştir (42). Benzer olarak, etil 4-bromoasetoasetat (46) ve etil triflorometilasetoasetat (31) ile 6 numaralı konumda haloalkil sübstitüenti taşıyan tetrahidropirimidinler elde edilmiştir.

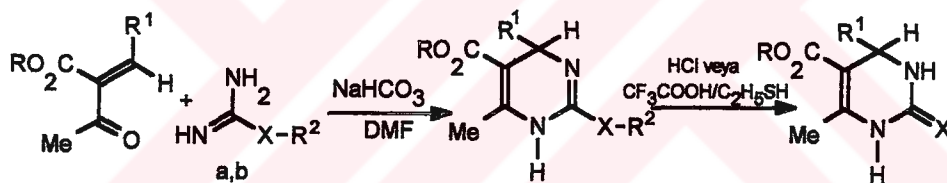
Esterlerin yerine primer, sekonder ve tersiyer asetoasetamitlerin kullanılmasıyla pirimidin-5-karboksamitler elde edilmiştir (35,54-58). Üre yerine sübstitüe üre veya tiyoüre kullanılmıştır. Monosübstitüe üre ve tiyoüre ile yalnızca N-1 sübstitüe pirimidinlerin oluştuğu,

N-3 sübtitüe ürünlerin Biginelli reaksiyonu şartlarında elde edilemediği bildirilmiştir (27,29,36,40,42,46,53,55,57,59-61). N,N'-Disübtitüe ürenin bu şartlar altında hiç reaksiyona girmediği bildirilmiştir.

Klasik Biginelli reaksiyonunda katalizör olarak asetik asit (27,28), asetik asit/hidroklorik asit (27,28), dioksan/hidroklorik asit (28) veya tartarik asit/metanol (51) gibi reaksiyon ortamları kullanılmasına rağmen, reaksiyonun en yüksek verimle birkaç damla derişik hidroklorik asit veya sülfürik asit içeren etanol içerisinde gerçekleştirildiği bildirilmiştir (28).

2.1.1.2. Atwal Modifikasyonu:

Klasik Biginelli reaksiyonu son on yılda geniş bir alanda kullanılmasına rağmen özellikle alifatik aldehit veya orto sübtitüe aromatik aldehitler kullanıldığında reaksiyon verimi düşüktür. Ayrıca asit ortamda çalışıldığı için reaksiyon şartları aside hassas fonksiyonel gruplar için uygun değildir. Biginelli bileşiklerinin sentezine 1987 yılında *Atwal ve arkadaşları* (62-64) tarafından değişik bir yaklaşım getirilmiştir. İki aşamada gerçekleşen reaksiyonda birinci aşamada bir α -benzalasetoasetik asit esteri 2-(4-metoksibenzil)-2-tiyopsödoüre veya O-metilzöüre ile sodyum bikarbonat varlığında kondanse edilmektedir. Reaksiyonda Michael katım ürünü üzerinden dihidropirimidinlerin oluştuğu düşünölmektedir. İkinci aşamada hidroklorik asit veya trifloroasetik asit/etantiyol ile 2 numaralı konumdaki alkoksi veya alkiltiyoksi gruplarının hidrolizi sonucu yüksek verimle arzu edilen Biginelli bileşikleri elde edilmektedir (62-64). Bu yöntem, doymamış ketoesterlerin sentezini gerektirmesine rağmen, güvenilirliği ve geniş uygulanabilirliği nedeniyle Biginelli reaksiyonuna alternatif olarak kullanılmaktadır.

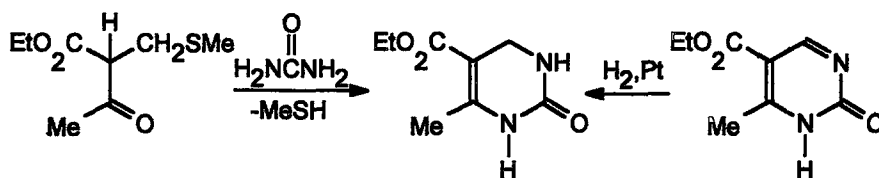


a: $X = O$, $R^2 = Me$; b: $X = S$, $R^2 = 4$ -Metoksibenzil

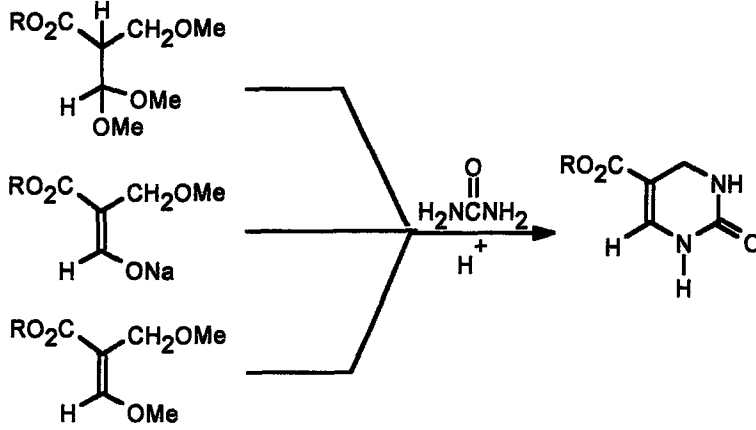
Atwal modifikasyonu, klasik Biginelli reaksiyonu ile elde edilemeyen 2-amino(dimetilamino ve/veya alkil)sübtitüe pirimidinlerin sentezine de imkan sağlamıştır. Söz konusu bileşikler doymamış ketoesterin, guanidin, N,N-dimetilguanidin veya amidinlerle kondansasyonu sonucu elde edilmiştir ($XR^5 = NH_2$, NMe_2 , alkil) (10,65).

2.1.1.3. Diğer Yöntemler:

Biginelli bileşiklerinin elde edildiği, ancak pek çoğu sentetik amaçla hemen hemen hiç kullanılmayan başka yöntemler de vardır. Sübtitüe etil asetoasetatin füre ile reaksiyonunda metilmerkaptanın eliminasyonu ile 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-onun elde edildiği bildirilmiştir (66). Aynı bileşik 1,2-dihidropirimidin-2-onun H_2/Pt ile redüksiyonuyla da elde edilmiştir (67).



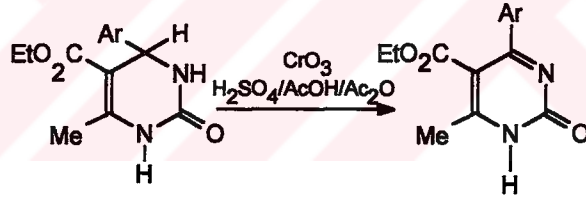
6 Numaralı konumunda hidrojen atomu taşıyan tetrahidropirimidinler, üre ile 2-dimetoksimetil-3-metoksipropiyonik asit esterleri (29,68), 2-formil-3-metoksipropiyonik asit esterinin sodyum enolatı (29), 2-metoksimetilen-3-metoksipropiyonik asit esterleri (29,69) gibi uygun maddelerin asit katalizörlüğünde kondanzasyonu ile elde edilebilir.



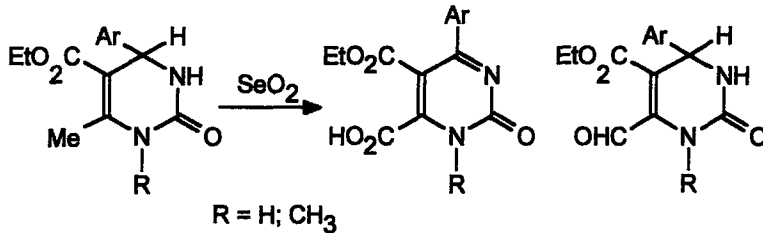
2.1.2. Kimyasal Reaksiyonları

2.1.2.1. Oksidasyon Reaksiyonları

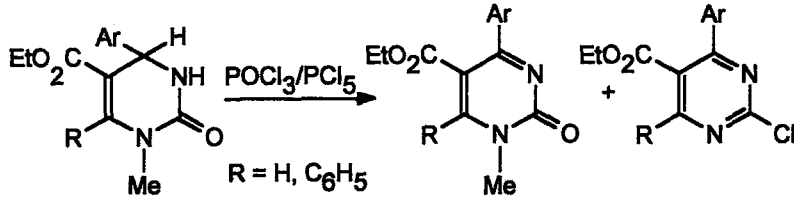
1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-onun oksidasyonu sülfürik asit, asetik asit ve asetik anhidrit varlığında 0-10 °C de kromtrioksit ile reaksiyonuyla (70) veya elektrokimyasal oksidasyonla gerçekleştirilmiştir (53,71).



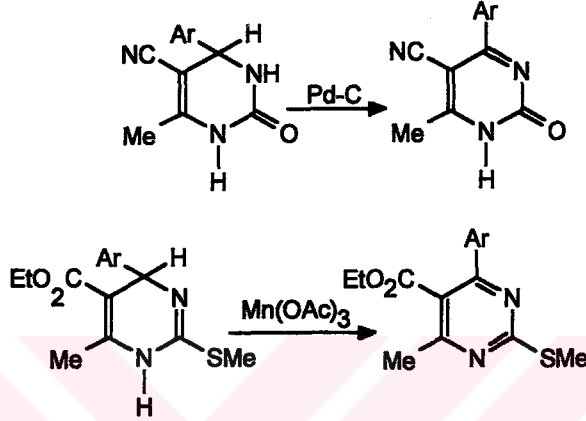
1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-on veya 1-metil türevinin dioksan içinde selenyum dioksit ile reaksiyonu sonucu halka yerine 6 numaralı konumdaki metil grubu oksitlenerek, 6-karboksilik asit, bir miktarda 6-aldehit türevi elde edilmiştir (57).



6 Numaralı konumda hidrojen ve fenil grubu taşıyan tetrahidropirimidinlerin $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ ile muamelesiyle dehidrojene ürünün yanısıra 2-kloropirimidinlerin de oluştuğu gözlenmiştir. 2-Kloropirimidin bir dealkilasyon/klorlama dizi reaksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (72).

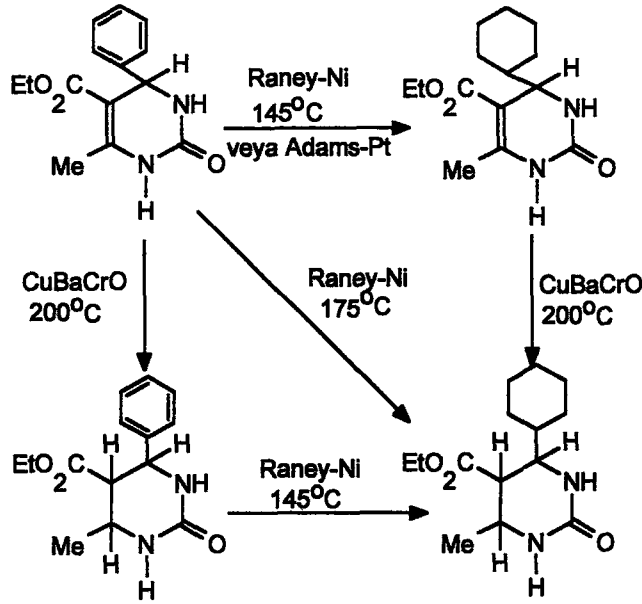


Biginelli bileşiklerinin oksidasyonu için uygulanan diğer bir yöntem Pd-C ile dehidrojenasyondur (61). Bu reaksiyon 230 °C de difenil eter içinde gerçekleştirilmiştir. 4-Nonsüstitüe-1,2,3,4-tetrahidropirimidin asetik asit içerisinde bromla oksitlenirken (69), 2-metiltiyo-1,4-dihidropirimidin benzen içerisinde mangan asetatla oksitlendiği bildirilmiştir (73).

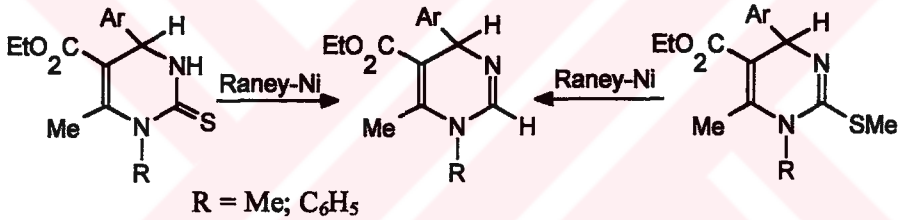


2.1.2.2. Redüksiyon Reaksiyonları

Biginelli bileşiklerinin heksahidropirimidinlere redüksiyonu *Folkers ve Johnson* (74,75) tarafından ayrıntılı olarak çalışılmıştır. 1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-onun oda sıcaklığında asetik asit içerisinde Adams-Pt katalizörü veya etanol içerisinde 145 °C de Raney-Ni ile muamelesiyle 4 numaralı konumdaki fenil halkasının etkilendiği ve 4-sikloheksiltetrahidropirimidin elde edildiği gösterilmiştir (74,75). Daha zorlayıcı şartlarda (Raney-Ni, 175 °C) benzen halkası ve pirimidin halkasındaki çifte bağlar hidrojenlenerek 4-sikloheksilheksahidropirimidin oluşmuştur (75). Pirimidin halkasındaki çifte bağın selektif redüksiyonu, 200 °C de etanol içinde bakırbaryumkromoksit katalizörü ile başarılmıştır (75). Bu şartlarda benzen halkası hidrojenlenmeden kalmakta ve heksahidropirimidin oluşmaktadır. Yüksek basınçta, 250 °C de bakırbaryumkromoksit katalizörlüğünde pirimidin halkasının tamamen parçalandığı ve süstitüe alifatik alkollerini verdiği bildirilmektedir (76).



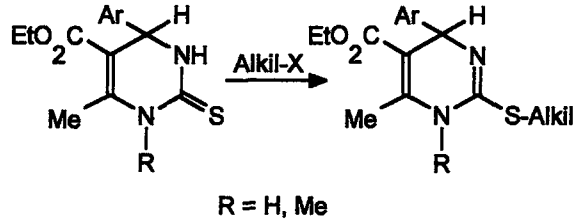
2-Tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidinlerin (57) ve S-metil türevlerinin (60) Raney-Ni katalizörlüğünde redüktif desülfürasyonu ile 2-nonsüstitüe 1,4-dihidropirimidinler elde edilmiştir.



2.1.2.3. Alkilasyon ve Acilasyon Reaksiyonları

S-Alkilasyon

2-Tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidinler potasyum karbonat veya piridin gibi bir baz varlığında alkil halojenürlerle kolaylıkla alkilenerek yüksek verimlerle S-alkil ürünleri verirler (10,60,61,63,73).

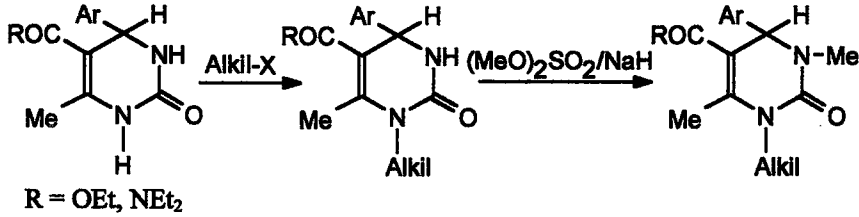


Birinci konumda hidrojen içeren türevler, S-alkiltiyofürenin α,β -doymamış ketoesterler ile direkt kondanzasyonu ile elde edilebilirler (10,63,64).

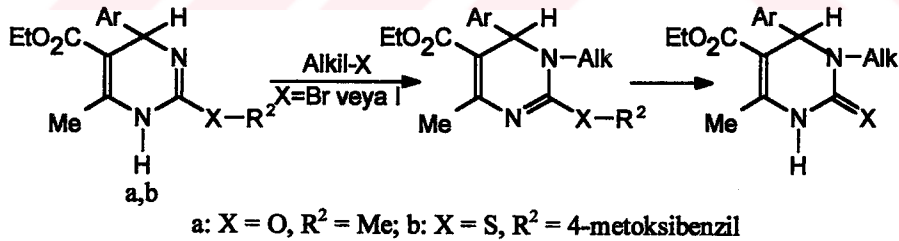
N-Alkilasyon

2-Okso-1,2,3,4-terahidropirimidinler, uygun bir baz varlığında alkil halojenürlerle muamele edildiğinde N-1 konumundan spesifik olarak alkilenebilirler (34,55,77). 6-Bromo metil ve 6-dibromometil türevleri dimetilsülfat ile oda ısında kolaylıkla N-1 konumundan metillenebilirler (40).

Benzer şekilde, N-3 konumunda bir asetil grubu taşıyan Biginelli bileşikleri trimetilfosfat ile N-1 konumundan metillenebilirler (61). N-1 Konumundan alkillenmiş türevler dimetil sülfat/NaH ile reaksiyona sokulduğunda, N-3 konumundan da alkillenerek dialkil türevlerini oluştururlar (51,56).

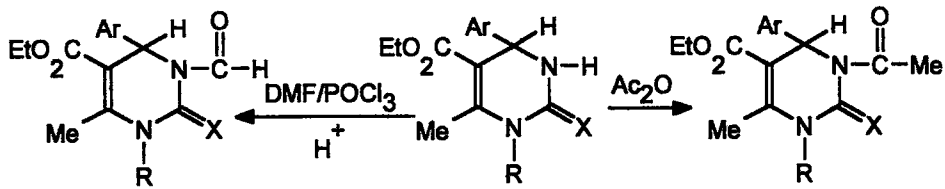


N-3 Konumundan alkillenmiş Biginelli bileşikleri, ne nonsüstitüe türevin alkilasyonu ile, ne de alkil türe kullanılarak klasik Biginelli reaksiyonu sonucunda elde edilebilmiştir. Her iki durumda da N-1 konumundan alkillenmiş ürünlerin oluştuğu bildirilmiştir (27,29,36,40, 42,46,53,55,57,59-61). N-3 Konumundan alkillenmiş dihidropirimidinler, iki basamaklı reaksiyon ile elde edilebilirler. Atwal modifikasyonuna göre Biginelli bileşiklerinin hazırlanmasında mevcut ara ürünler olan 2-alkoksi/alkiltiyoksi-1,4-dihidropirimidinler, bir baz varlığında alkil halojenürler ile muamele edildiğinde N-3 alkil süstitüe dihidropirimidinleri verirler (12,61-64). Bu bileşikler genel bir yöntemle hidroliz edildiklerinde arzu edilen N-3 konumundan alkillenmiş Biginelli bileşiklerini oluştururlar (12,62-64). Reaksiyon sonucu spesifik olarak N-3 konumundan alkilasyon oluşmasına rağmen (61,63), N-1 ve N-3 konumlarından alkillenmiş ürünlerin karışımının elde edildiğini bildiren çalışmalar da vardır (12,62,64).



N-Açilasyon

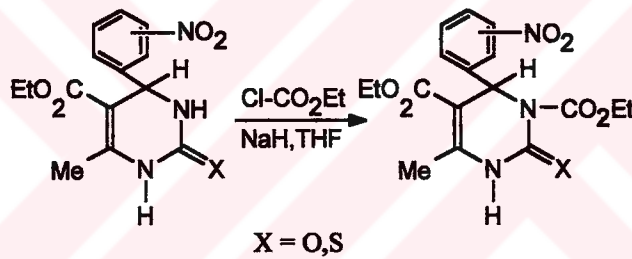
Biginelli bileşiklerinin spesifik olarak N-3 konumundan açilasyonu dihidropiridinlere yapıca çok benzeyen aza analoglarının sentezi için önemlidir. Bu nedenle son yıllarda çok ilgi çekmiştir. 1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-on(-tasyon)ların (R=H) DMF/POCl₃ ile formilasyonu N-3 konumundan formillenmiş türevleri verirken, benzer şekilde asetik anhidritle reaksiyonu N-3 konumundan asetillenmiş ürünleri oluşturmaktadır (61). N-1 Konumunda bir alkil halojenür taşıyan türevlerde asetilasyon doğal olarak N-3 konumundan yürümektedir (56,61,78).



X = O, S; R = H, Me

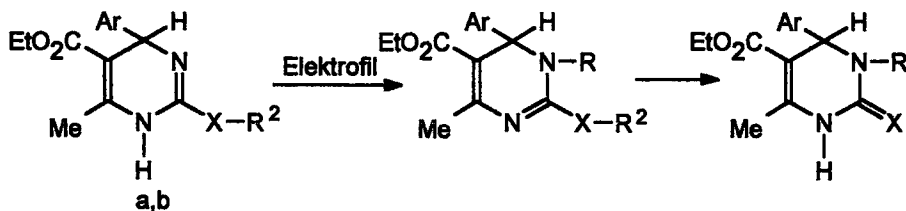
4-(3-Nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-onun tetrahidrofuran içerisinde sodyum hidrür varlığında etil kloroformat ile reaksiyonu sonucu yüksek verimle N-3 konumunda etoksikarbonil ürün oluşurken (77,79), aynı reaksiyon 4-(2-nitrofenil) sübtitüe türevle düşük verimle gerçekleştirilmiştir (77). *Cho ve arkadaşları* (77), 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-onların sodyum hidrür ve trietilamin varlığında triklorometil kloroformat ve takiben uygun bir alkol ile reaksiyonu sonucu N-3 konumu yerine N-1 konumundan alkoksikarbonil ürünleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu tip reaksiyonlarda seçimliliğin aromatik halkadaki sübtitüentin konumuna bağlı olduğu ve reaksiyonun orto sübtitüe bileşiklerde daha çok N-1 konumundan, N-1 konumu bir alkil grubu ile korunan orto sübtitüe bileşiklerde N-3 konumundan yürüdüğü bildirilmiştir (77).

Benzer sonuçlar, 2-tiyokso türevlerinin etil kloroformat ile reaksiyonu sonucu da elde edilmiştir. Bu reaksiyonda N-3 konumundan sübtitüe pirimidine ilave olarak değişen miktarda N-1 ve N-3 konumlarında etoksikarbonil sübtitüe ürün de izole edilmiştir (64).



X = O, S

N-Alkilasyon reaksiyonlarında olduğu gibi Atwal modifikasyonunda izole edilen 1,4-dihidropirimidinler, N-3 konumundan açillenmiş dihidropirimidinleri elde etmek için de kullanılabilirler. Sübtitüsyon yönünün daima tahmin edilemediği N-alkilasyon reaksiyonlarından farklı olarak 1,4-dihidropirimidinlerin açilasyonu selektif olarak N-3 konumundan yürümekte ve 2 numaralı konumdaki alkil grubunun hidrolizi ile istenen sonuç ürünler elde edilmektedir (11,12,64,80). Aromatik halkada orto sübtitüsyon bu sonucu değiştirememiştir. Bu reaksiyon için uygun elektrofiller açil klorürler, alkoksi- ve ariloksikarbonil klorürler, sülfonil klorürler, fosgen ve tiyofosgen olabilir. Son iki açilasyon ajanı ile elde edilen ürünler, aminler ile reaksiyona sokulduğunda karbamoil/tiyokarbamoildihidropirimidinleri (R=CONR₂ veya CSNR₂) oluştururlar (11,12,64,80).

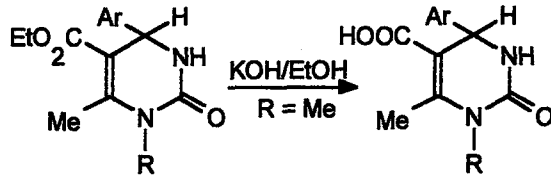


a: X = O, R² = Me; b: S, R² = 4-metoksibenzil
R: COEt, CO₂Et, SO₂Me, COCl, CSCl

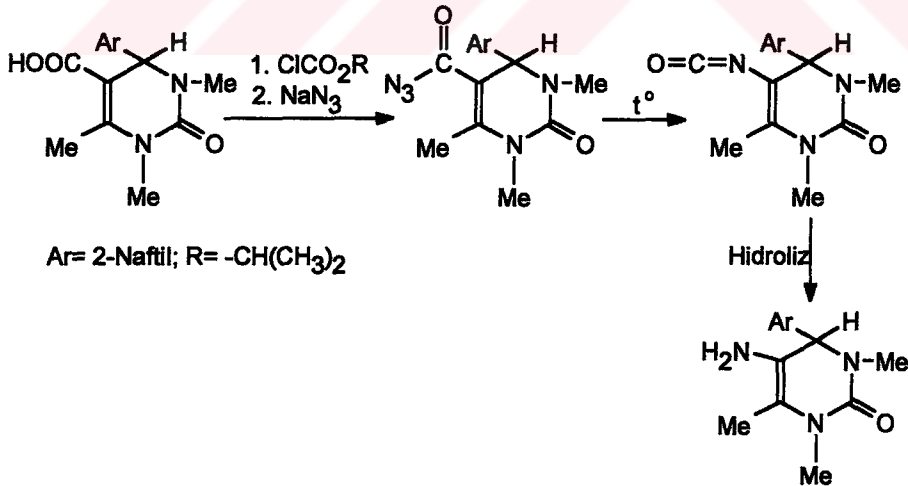
2-Metiltiyo-4-fenil-1,4-dihidropirimidinin etil kloroformat, asetik anhidrit ve tosil klorür ile açılması (61) ve benzer olarak 2-dimetilaminodihidropirimidinlerin tetrahydrofuran veya dioksan içerisinde sodyum hidrür varlığında alkil kloroformatlar veya açıl klorürler ile reaksiyonu sonucu N-3 konumundan açılmış dihidropirimidinler elde edilmiştir (65).

2.1.2.4. 5 Numaralı Konumdaki Sübstitüente Ait Reaksiyonlar

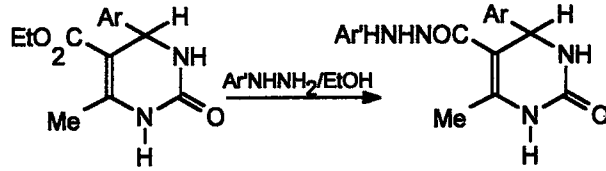
Zigeuner ve arkadaşları (42) N-1 konumunda metil sübstitüenti taşıyan Biginelli bileşiklerinin, % 5 lik alkollü potasyum hidroksit ile muamele edildiğinde yavaşça hidroliz olarak karboksilli asitleri verdiğini, nonsüstitüe olan türevlerin ise asit veya bazlara karşı dayanıklı olduğunu göstermişlerdir. *Folkers ve arkadaşları* (59,74) 5 numaralı konumdaki ester grubunun hidrolizinin oldukça zor olduğunu, bu durumun ester grubunun komşu çifte bağ ile olan kuvvetli konjugasyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişler ve 5 numaralı konumdaki ester grubunun hidrolizini ancak halka çifte bağını seçici olarak redükledikten sonra başatabilmişlerdir.



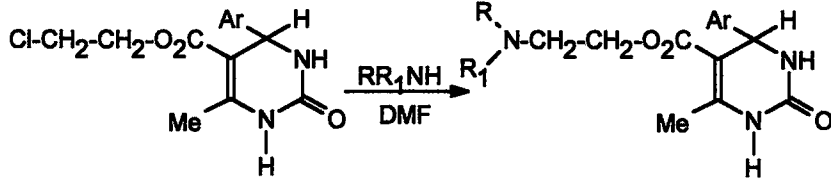
Son zamanlarda tetrahidropirimidin-5-karboksilik asitlerin karboksilik azidlere dönüştürülebildiği ve takiben *Curtius çevrilmesi* ile izosiyanatları verdiğini bildirilmiştir (51). Bu amaçla tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit, trietilamin varlığında 1-izopropil kloroformat ile reaksiyona sokularak asit anhidritine dönüştürülmekte, ikinci aşamada sodyum azid ile muamele edilerek 5-karboksilik asit azidi oluşturulmaktadır. Karboksilik asit azidinin toluen içerisinde ısıtılmasıyla izosiyanatları elde edilmektedir. Bu reaksiyon zinciri 5-aminopirimidinlerin sentezine imkan sağlamıştır.



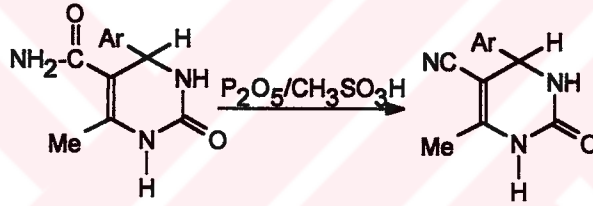
5 Numaralı konumunda karbetoksi grubu taşıyan Biginelli bileşiklerinin etanol içerisinde hidrazinlerle reaksiyonu ile hidrazitlerin elde edildiği bildirilmiştir (37).



5 Numaralı konumdaki karbetoksi grubunun alkil artığı üzerinden nükleofilik sübtüsyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi mümkündür. Örneğin; β -kloroetil esterinin DMF içerisinde potasyum iyodür katalizörlüğünde çeşitli aminlerle reaksiyonu sonucu β -aminoetil esterlerinin elde edildiği bildirilmiştir (52).

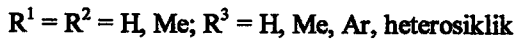
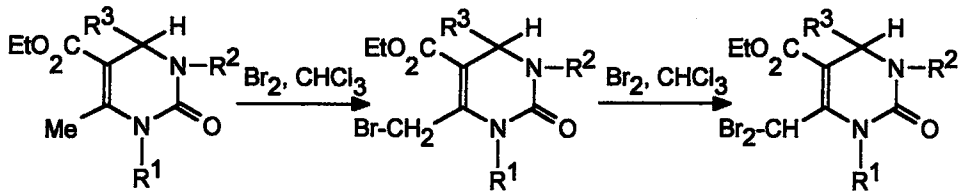


5-Siyanotetrahidropirimidin, sentez başlangıç maddesi olarak kullanılan siyanoaseto- nun dayanıksız olması nedeniyle direkt olarak Biginelli reaksiyonundan elde edilemez. Bileşik, 5-karboksamit türevinin metan sülfonik asit içerisinde fosfor pentoksit ile dehidrasyonu ile hazırlanmıştır (61).



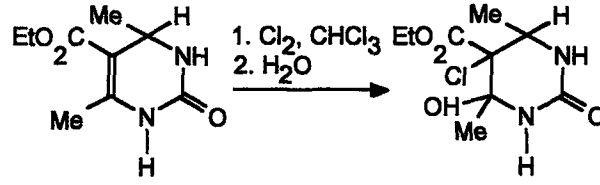
2.1.2.5. 6 Numaralı Konumdaki Sübtütüente Ait Reaksiyonlar

Biginelli reaksiyonunda genellikle asetoasetik asit esterleri kullanıldığı için oluşan üründe pirimidin halkasının 6 numaralı konumunda bir metil grubu yer almaktadır. Metil grubuna sübtütüsyon bromlama ile başarılmıştır. *Zigeuner ve arkadaşları* (40), Biginelli bileşiklerinin metil grubunun brom ile sübtütüsyonu sonucu 6-bromometil veya 6-dibromometil türevlerini verdiklerini bildirmişlerdir. Tetrahidropirimidinlerin bromla reaksiyonunda, bromun halka çifte bağına katıldığı ileri süren çalışmalar da vardır (26,59).



Bromometil türevinin iyodür, etoksi, ariloksi, piperidin veya morfolin gibi çeşitli nükleofillerle sübtütüsyon reaksiyonu sonucu uygun 6-sübtütü Biginelli bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (40).

4-Metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-onun 4 °C de kloroform içinde elementel klor ile reaksiyonu sonucu heksahidropirimidinlerin elde edildiği bildirilmiştir (40).

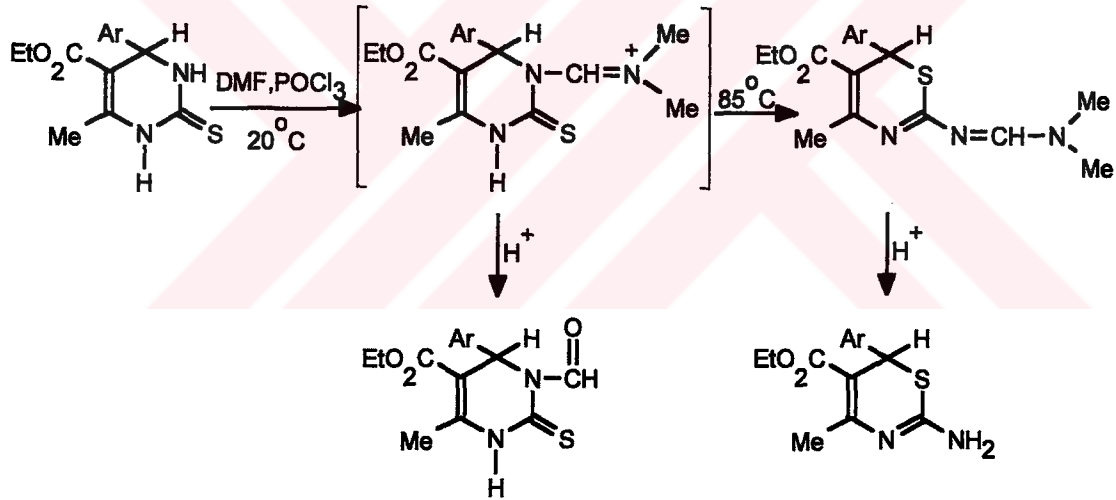


Metil grubunun diğer bir reaksiyonu selenyum dioksitle aldehide oksidasyonudur (56). Ancak düşük verimle yürüten bu reaksiyonun sentetik açıdan bir değeri yoktur.

2.1.2.6. Halka Değişim Reaksiyonları

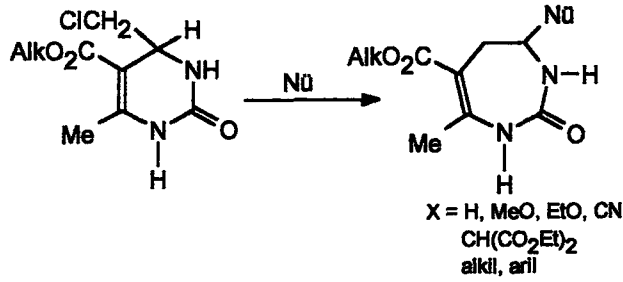
Halka çevrilmeleri

Biginelli bileşiklerinin bildirilen tek halka çevrilmesi, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-
tionunun asit katalizli *Dimroth benzeri çevrilmesidir*. Bileşiğin, oda ısısında DMF içerisinde POCl_3 ile muamelesiyle oluşan ara ürünün asit hidrolizi ile 3-formil türevi, yüksek ısıda çevrilmesiyle tiyazinil-2-formamidin oluşur. Bu bileşik de asidik şartlarda 2-amino-6H-1,3-tiyazini oluşturur (61).

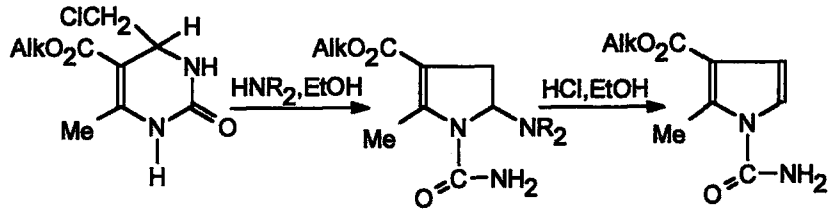


Halka Büyüme-Halka Küçülme Reaksiyonları

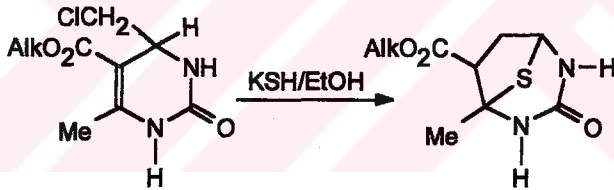
Üre, etil asetoasetat ve α,β -dikloroetil eterin eser miktarda hidroklorik asit içeren etanol içerisindeki reaksiyonu ile elde edilen 4-klorometil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin başlayarak değişik halka büyüme reaksiyonları tanımlanmıştır (50). Bileşiğin, sodyum metoksit, potasyum siyanür, dietil sodyum malonat veya sodyum borohidür gibi nükleofillerle reaksiyonu halka büyümesine sebep olarak yüksek verimle 7-süstitüe-2,3,6,7-tetrahidro-2-okso-1H-1,3-diazepin-5-karboksilatları oluşturmaktadır (50,83-85). Grignard bileşikleri de benzer şekilde etki ederek, 7 numaralı konumda alkil veya aril grubu taşıyan 1,3-diazepin türevlerini oluştururlar (86,87).



4-Klorometiltetrahidropirimidinin pKa>10 olan sekonder aminlerle reaksiyona sokulduğunda dihidropirolleri oluşturduğu, elde edilen dihidropirollerin etanol içerisinde hidroklorik asit ile muamelesiyle alkil 1-karbamoil-2-metilpirol-3-karboksilata dönüştüğü bildirilmiştir (50,84).



4-Klorometiltetrahidropirimidin, etanol içinde potasyum hidrojen sülfürle muamele edildiğinde 3-okso-8-tiya-2,4-diazabisiklo[3.2.1]oktan yapısındaki kükürt köprülü bisiklik diazepinleri oluşturmaktadır (50,84,85). Bileşiğin, genişlemiş halkada 7 numaralı konumda bulunan tiyol (X=SH) grubunun akrilik çifte bağa intramoleküler *Michael katımı* ile oluştuğu düşünülmektedir.

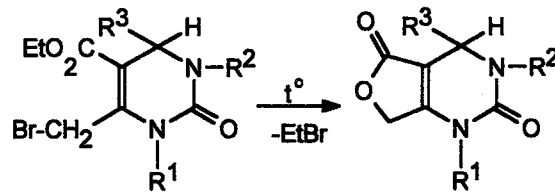


Kükürt köprülü diazepinin Raney-Ni ile redüktif desülfürizasyonu sonucu heksahidro-2-okso-1,3-diazepin (85), m-kloroperbenzoik asit ile oksidasyonu sonucu 8-tiya-2,4-diazabisiklo[3.2.1]oktan 8,8-dioksit yapısındaki sülfon bileşiği (50,84) oluşmaktadır.

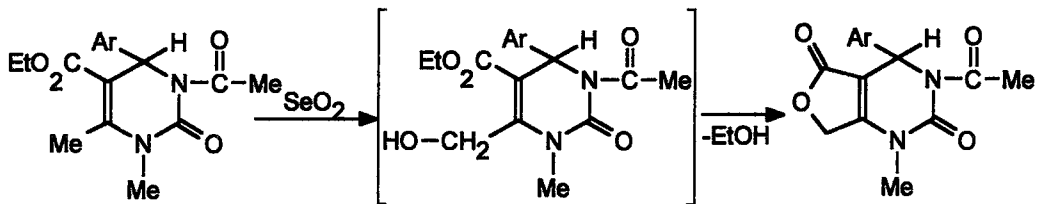
2.1.2.7. Halka Kondanzasyon Reaksiyonları

5 ve 6 Numaralı Konumlardan Kondanzasyonlar

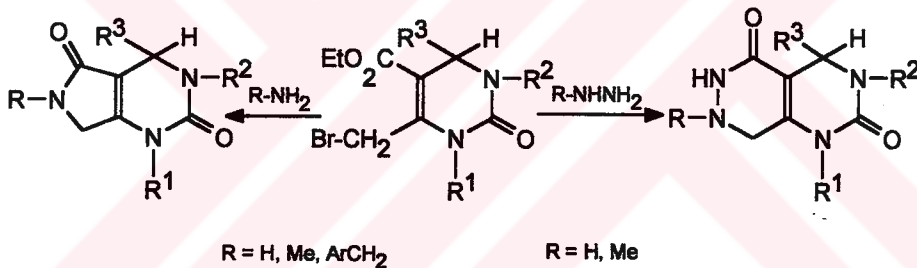
6 Numaralı konumda metil grubu taşıyan Biginelli bileşikleri 5 ve 6 numaralı konumlardan kondanse olan pirimidinlerin sentezi için uygun başlangıç maddeleridir. 6-Bromo-metilpirimidinler ısıtıldıklarında etil bromür eliminasyonu ile yüksek verimlerle furo[3,4-d]pirimidinleri oluştururlar (40,42,50). Benzer sonuçlar dibromometil türeviyle de elde edilmiştir (40,42).



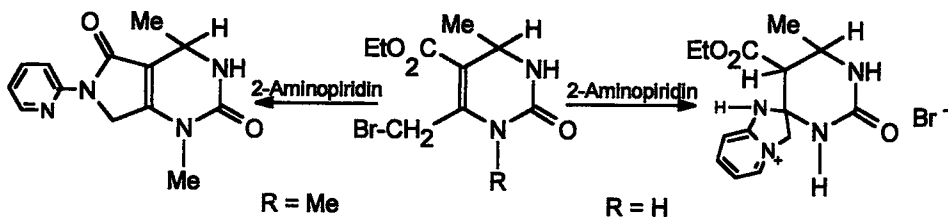
Fuopyrimidinlerin elde edilmesinde diğer bir yol olarak, N-3 sübtitüe Biginelli bileşiklerinin selenyum dioksit ile oksidasyonu önerilmiştir. 6 Numaralı konumdaki metil grubunun oksidasyonu sonucu 6-hidroksimetil türevi, bunun da siklizasyonu ile fuopyrimidinler oluşmaktadır (56).



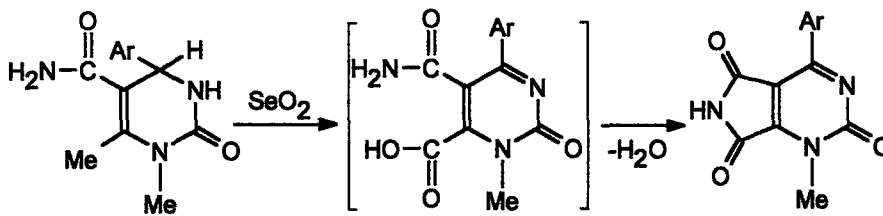
Pirol[3,4-d]pirimidinler, 6-bromometilpirimidinlerin etanol içerisinde primer aminlerle reaksiyonu ile fuopyrimidinlere benzer şekilde elde edilirler (34,88). Bileşiğin dioksan içerisinde hidrazinle reaksiyonu sonucu pirazino[4,5-d]pirimidinleri oluşturduğu bildirilmiştir (34).



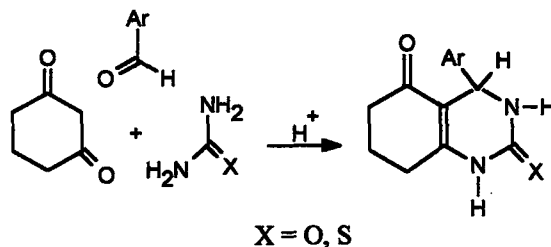
6-Bromometilpirimidinlerin 2-aminopiridin ile reaksiyonu özel bir durumdur. 1-Metil-6-bromometilpirimidinin metanol içerisinde 2-aminopiridinle reaksiyonu sonucu pirolpirimidinler oluşurken; 1 numaralı konumunda hidrojen taşıyan bileşik ile aynı reaksiyon şartlarında spiro bileşiği oluşmaktadır. İkinci reaksiyonda ilk olarak piridin azotunun alkilendiği, bunu takiben amino grubunun *Michael katımı* ile pirimidin halkasının 6 numaralı konumuna katıldığı düşünülmektedir (88).



Pirolpirimidinlerin sentezine diğer bir yaklaşım pirimidin-5-karboksamitin selenyum dioksit ile oksidasyonudur. Oksidasyon sonucu oluşan dehidrojene pirimidin-6-karboksilik asitten su çıkışı ile pirol[3,4-d]pirimidin-2,5,7-trion oluşur (56).

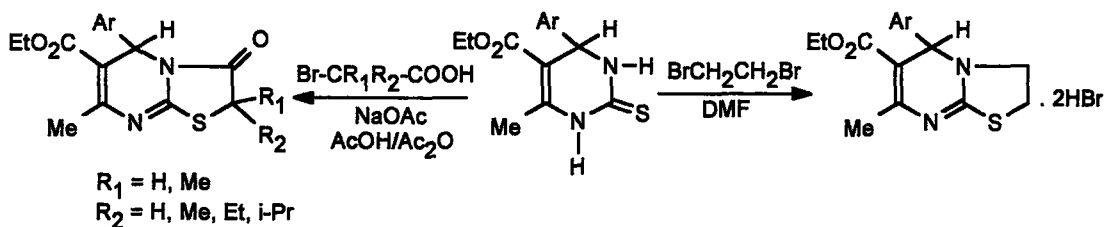


Tetrahydropirimidinlerin sikloheksan halkası ile kondanse türevleri olan 4-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinazolin-2,5-dion veya -2-tiyon-5-on yapısındaki bileşikler asetoasetik asit esteri yerine 1,3-sikloheksadion kullanılarak klasik Biginelli reaksiyonunun uygulanması ile elde edilmiştir (89,90).

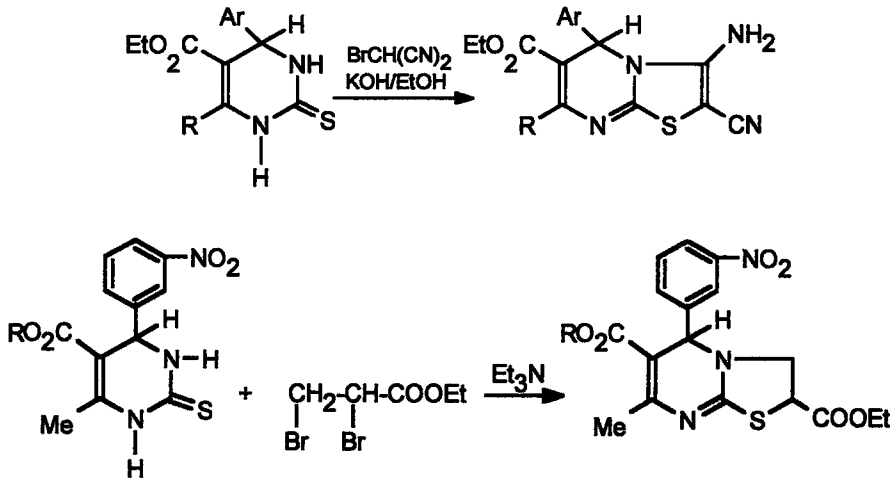


2 ve 3 Numaralı Konumlardan Kondanzasyonlar

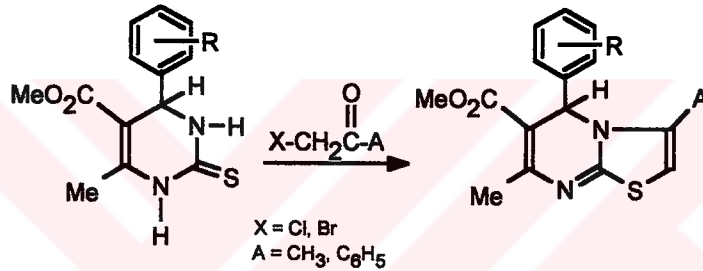
1,2,3,4-tetrahydropirimidin-2-tiyonlar yapılarındaki siklik tiyoüre grubundan dolayı, çeşitli 1,2- veya 1,3-dielektrofillerle 2 ve 3 numaralı konumlardan kondanse pirimidinlerin oluşturulmasında uygun ara ürünlerdir. 1,2,3,4-Tetrahydropirimidin-2-tiyonun DMF içerisinde 1,2-dibromoetan ile reaksiyonu sonucu 2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin hidrobromür tuzlarının; anhidr sodyum asetat, asetik anhidrit ve asetik asit içerisinde çeşitli 2-bromo alkanolik asitlerle reaksiyonu sonucu 2,2-sübstitüe-3-okso-5-fenil-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin elde edildiği bildirilmiştir (61). 3-Okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin eldesinde farklı reaksiyon şartlarının kullanılması dikkat çekicidir. *Akhtar ve arkadaşları* (73) söz konusu bileşikleri 1,2,3,4-tetrahydropirimidin-2-tiyonun metanol içerisinde BF₃ eterat varlığında kloroasetik asit ile reaksiyonu sonucu elde ederken, *Sherif ve arkadaşları* (91) dioksan içerisinde kloroasetil klorürün reaksiyonu sonucu elde etmiştir.



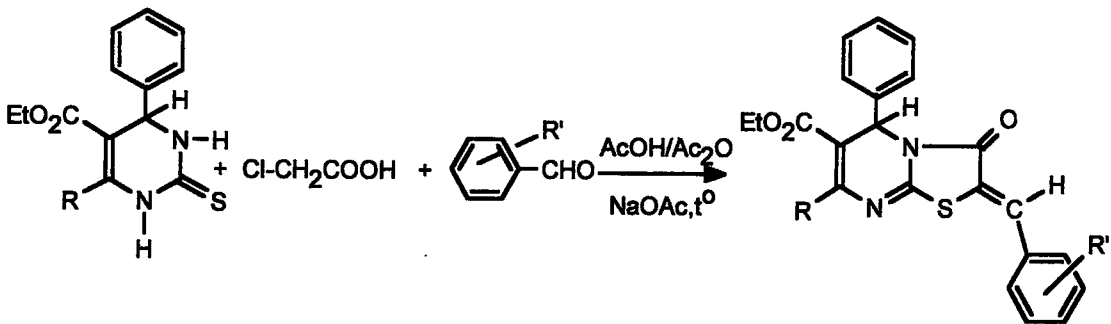
1,2,3,4-Tetrahydropirimidin-2-tiyonların etanollü potasyum hidroksit içerisinde bromomalononitril ile reaksiyonu sonucu 3-amino-5-fenil-2-siyano-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatların, DMF içerisinde trietilamin katalizörlüğünde etil 2,3-dibromo propiyonat ile reaksiyonu sonucu 2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatların elde edildiği bildirilmiştir (91, 92).



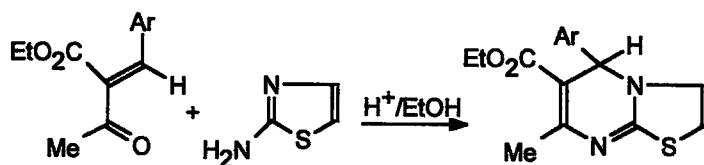
Balkan ve arkadaşları (14-16) 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyonların glasiyal asetik asit içerisinde fenaçil bromür ve kloroaseton ile reaksiyonu sonucu 3 numaralı konumda metil veya fenil taşıyan kondanse tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin elde edildiğini bildirmişlerdir.



Etil 4-fenil-6-sübstitüe-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatların kloroasetik asit ve uygun bir aromatik aldehitle, anhidr sodyum asetat, asetik anhidrit ve asetik asit ile reaksiyonu sonucu etil 5-fenil-2-benziliden-3-okso-7-sübstitüe-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatlar elde edilmiştir (91).

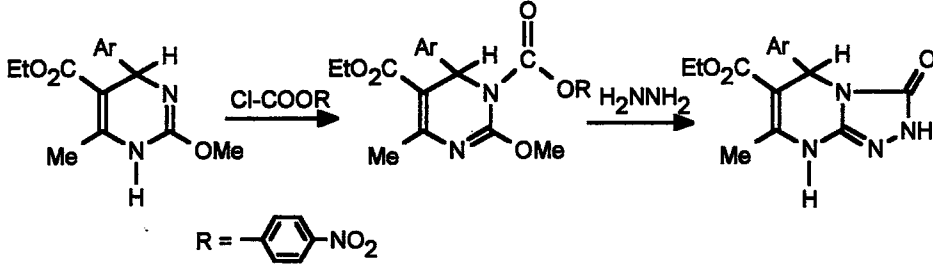


Tiyazolopirimidinler, bir doymamış β -ketoesterin 2-aminotiyazolle asit varlığında etanol içinde ısıtılmasıyla da hazırlanabilirler (93).



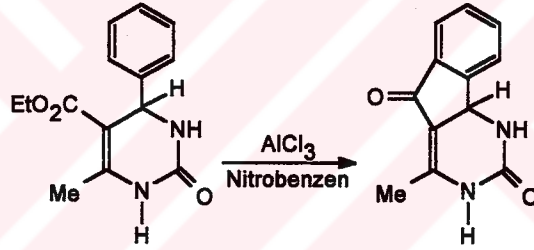
Benzer şekilde çeşitli amino heterosikliklerin doymamış ketoesterler ile reaksiyonu sonucu 2 ve 3 numaralı konumlardan kondanse olan pirimidinlerin elde edildiği bildirilmiştir (94,95).

2-Metoksi-1,4-dihidropirimidinin p-nitrofenil kloroformat ile reaksiyonu sonucunda oluşan 3 numaralı konumdan açılmış bileşiğin, hidrazinle reaksiyonu ile triazolopirimidinlerin elde edildiği bildirilmiştir (96).

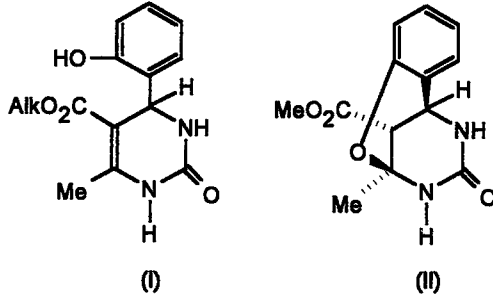


Diğer Kondanzasyonlar

Yukarıda bahsedilen bisiklik pirimidinlerden başka Biginelli bileşiklerinden hareketle diğer polisiklik sistemlerin de elde edilmesi mümkündür. 4-Fenil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit etil esterinin nitrobenzen içinde AlCl_3 varlığında molekül içi *Friedel-Crafts Açılması* ile 1,2,3,9b-tetrahidro-5H-indeno[1,2-d]pirimidin-2,5-dionu oluşturduğu bildirilmiştir (61).



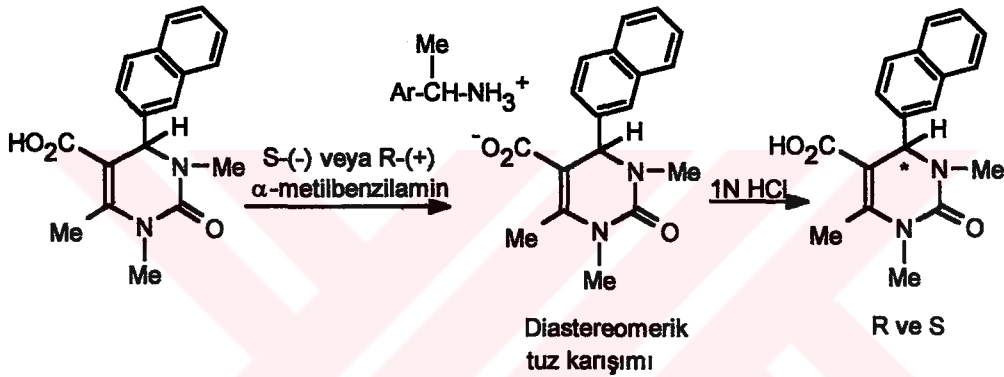
Aromatik halkanın orto konumundaki sübtütentlerin pirimidin halkasının 6 numaralı konumuna sterik yakınlığı, molekül içi *Michael Katım reaksiyonu* ile 6 üyeli halkanın oluşumunu mümkün kılar. Son zamanlarda salisilaldehit, üre ve metil asetoasetatın Biginelli reaksiyonundan elde edilen kondanzasyon ürününün klasik tetrahidropirimidin (I) yapısına sahip olmadığı, buna karşılık oksijen köprülü pirimidin (II) yapısında olduğu bildirilmiştir (97).



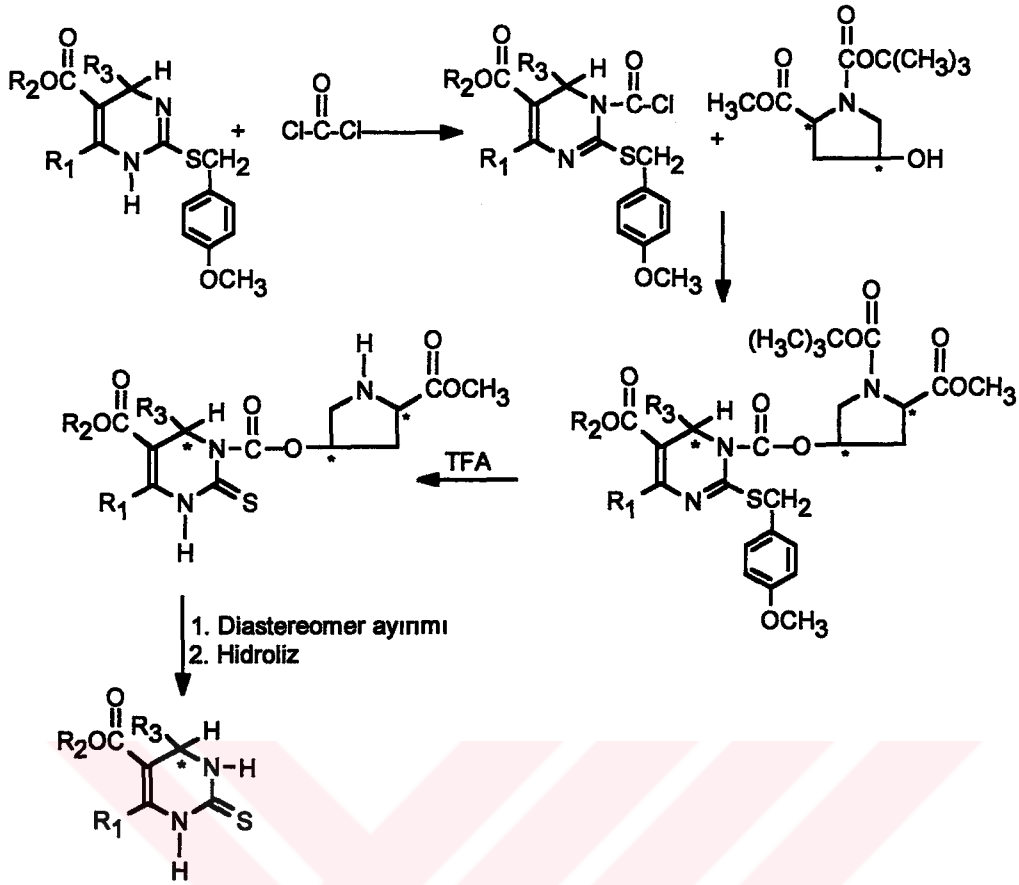
2.1.3. Stereokimyasal Bakış

Klasik 1,4-dihidropiridinlerin aksine Biginelli bileşikleri doğal olarak asimettir. Bundan dolayı genellikle rasemik karışım halinde sentez edilmektedir. Kiral dihidropiridinlerin stereokimyası hakkında çok fazla araştırma yapılmış olmasına rağmen Biginelli bileşiklerinin kiral yapısı yıllardır önemsenmemiştir (98). 1,4-Dihidropiridinlerde ayrılan enansiyomerlerin biyolojik aktivitelerinde farklılık görülmesi üzerine enansiyomerik olarak saf Biginelli bileşiklerinin hazırlanmasına olan ilgi artmıştır. Literatürde bu bileşiklerin enansiyomerlerine ayırımında genel olarak izlenen yol, rasemik bileşikler kiral bir madde ile reaksiyona sokarak klasik yöntemlerle ayrılabilen diastereomerlerin oluşturulmasıdır. Spesifik bazı türevler için uygulanan ayırım yöntemleri aşağıda anlatılmıştır:

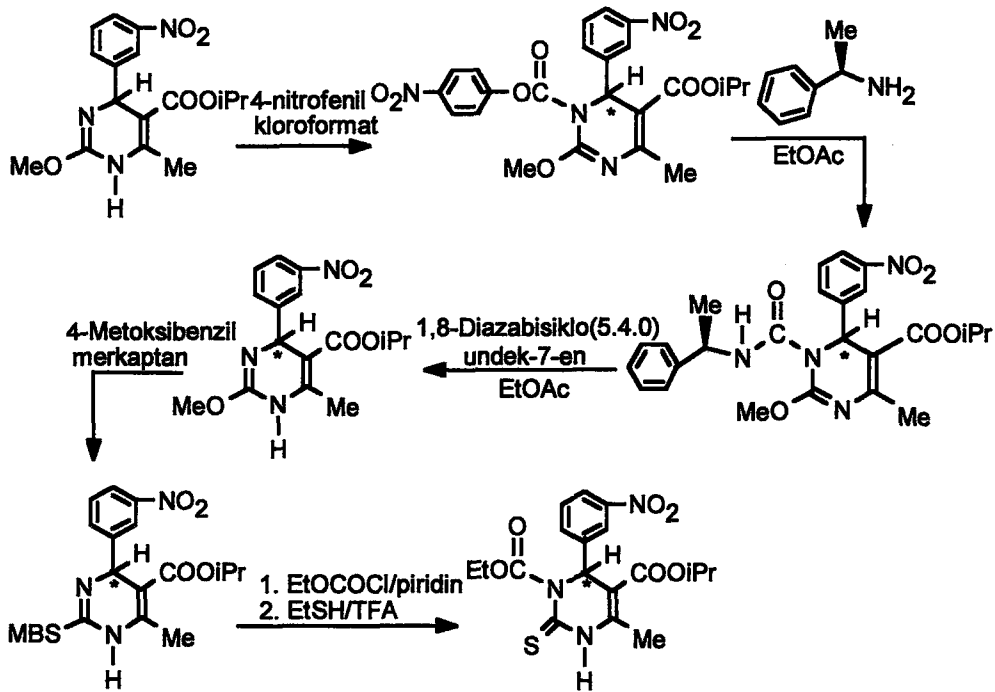
4-(2-Naftil)-pirimidin-5-karboksilik asidin kiral α -metilbenzilamin ile muamelesiyle oluşan ve fraksiyonlu kristalizasyonla ayrılabilen diastereomerik amonyum tuzlarının asit hidrolizi ile saf enansiyomerleri verdiği bildirilmiştir (51). Bu yöntem 4-fenil sübstitüe türevine uygulanamamıştır (51).



Atwal ve arkadaşları (99) tarafından geliştirilen yöntemde 2-(4-metoksibenziltiyo)-1,4-dihidropirimidinün fosgen ile reaksiyonu sonucu oluşan N-3 konumu açillenmiş ürün, piridin varlığında N-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-4-(trans hidroksi)-L-pirolin metil esteri ile muamele edilerek 3 numaralı konumdan esterleştirilmiştir. Trifloroasetik asit ile 2 numaralı konumdaki benzil grubunun uzaklaştırılmasını takiben, kromatografik yöntemler veya fraksiyonlu kristalizasyonla ayrılan diastereomerlerin hidrolizi ile arzu edilen 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyon bileşiği enansiyomerik saf olarak elde edilmiştir.

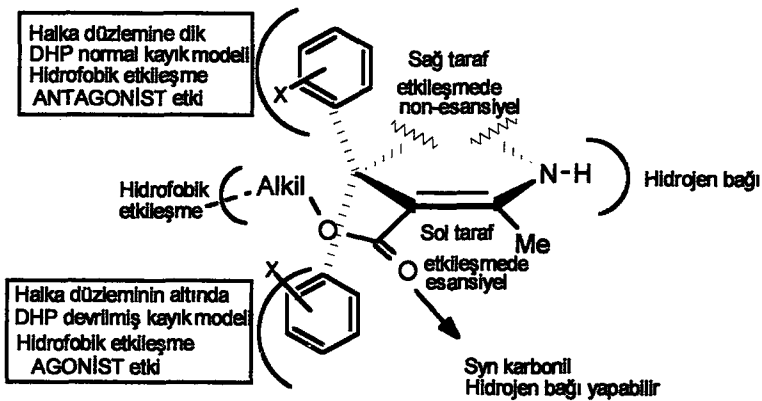


Diğer bir yöntemde 3-etoksikarbonil-5-izopropiloksikarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tiyokso-1,4-dihidropirimidin enansiyomerlerine ayrılmıştır (11). Bu amaçla 2-metoksi-1,4-dihidropirimidin yapısındaki bileşik 4-nitrofenil kloroformat ile N-3 konumundan açillendikten sonra, R- α -metilbenzil amin ile reaksiyona sokularak diastereomerik üreler oluşturulmuştur. Kristalizasyon ile ayrılan diastereomerler 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) ile muamele edilerek enansiyomerik saf dihidropirimidinler elde edilmiştir. Bu bileşik 4-metoksi benzilmerkaptan ile reaksiyona sokularak 2 numaralı konumdaki metoksi grubu 2-(4-metoksi benziltiyo) grubuna dönüştürülmüş, bunun da piridin içerisinde etil kloroformat ve takiben etantiyol/trifloroasetik asit ile muamelesiyle istenilen bileşik enansiyomerik olarak saf elde edilmiştir (11). Ayrılan enansiyomerler kalsiyum antagonist etki yönünden incelendiğinde R izomerin S izomerinden 1000 kat daha aktif olduğu gözlenmiştir (11). Bu yöntem benzer yapıdaki bileşiklerin enansiyomerik ayırımında başarıyla uygulanmıştır (12,80).



Dihidropirimidin Yapısına Sahip Kalsiyum Kanal Modölatörlerinde Aktivite İçin Aranan Yapısal ve Konformasyonel Özellikler

Rovynak ve arkadaşları (100) sentezledikleri bir grup dihidropirimidin türevi üzerinde yaptıkları aktivite çalışmalarının sonucunda 5 numaralı konumdaki *cis* ester karbonilinin kalsiyum modölatör aktivite için önemli olduğunu, 4 numaralı konumda yukarı doğru yönelmiş psödoaksiyal fenil grubu taşıyan enansiyomerlerde (normal DHP kayık modeli) kalsiyum antagonist aktivite, aşağı doğru yönelmiş psödoaksiyal fenil grubu taşıyan enansiyomerlerde ise (devrik DHP kayık modeli) kalsiyum agonist aktivitenin görüldüğünü vurgulamışlardır. Fenil halkasına bağlı olan sübstitüentin 4 numaralı konumdaki hidrojen atomuna göre *sin* konumlanmış olmasının da kalsiyum antagonist aktivite açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 2.1. Kalsiyum kanal modölatörlerinde hipotetik DHP-reseptörüne bağlanma modeli

2.1.4. Spektral Özellikleri

2.1.4.1. UV Spektrumu

6-(2,2-Dimetil-1,3-dioksolan-4-il)-4-metil-5-metoksikarbonil-2-tiyo-1,2,3,6-tetrahidropirimidinin MeOH içerisinde alınan UV spektrumunda 305 nm de (ϵ : 15.600) maksimum absorpsiyon gözlenmiştir (48).

2.1.4.2. IR Spektrumu

1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-4-(süstitüe fenil)-2-tiyokso-pirimidin-5-karboksilik asit metil esterlerinin IR spektrumlarında N-H gerilim pikinin 3152-3380 cm^{-1} de, C=O gerilim pikinin 1663-1716 cm^{-1} de gözlendiği bildirilmiştir (8,9).

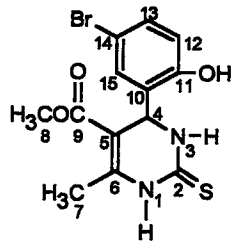
4-Aril-5-(arilhidrazinokarbamoil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-onların IR spektrumlarında N-H gerilim piki 3300 cm^{-1} de, halka C=O gerilim piki 1690 cm^{-1} de, C=C gerilim piki 1490 cm^{-1} de, C-N gerilim piki 1320 cm^{-1} de gözlenmiştir (37).

2.1.4.3. $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-4-(süstitüe fenil)-2-tiyokso-pirimidin-5-karboksilik asit metil esterlerinin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında δ 2.00-2.50 ppm de CH_3 -6, δ 3.50-3.65 ppm de $-\text{OCH}_3$, δ 5.10-5.85 ppm de H-4, 9.30-9.70 ppm de $\text{N}_1\text{-H}$ ve 10.30-11.00 ppm de $\text{N}_3\text{-H}$ protonlarına ait pikler beklenen integral değerlerinde gözlenmişlerdir (8,9). Fenil halkası protonları ve halkaya süstitüe olmuş gruplara ait protonların da beklenen kimyasal kayma ve integral değerlerinde gözlendiği bildirilmiştir (8,9). 1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-4-(süstitüe fenil)-5-karbetoksi-(N-metilkarbamoil)-pirimidin-2-on/-tiyon bileşiklerinde halkayı karakterize eden protonlar için benzer sonuçlar bildirilmiştir (58,62,63,73).

2.1.4.4. $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

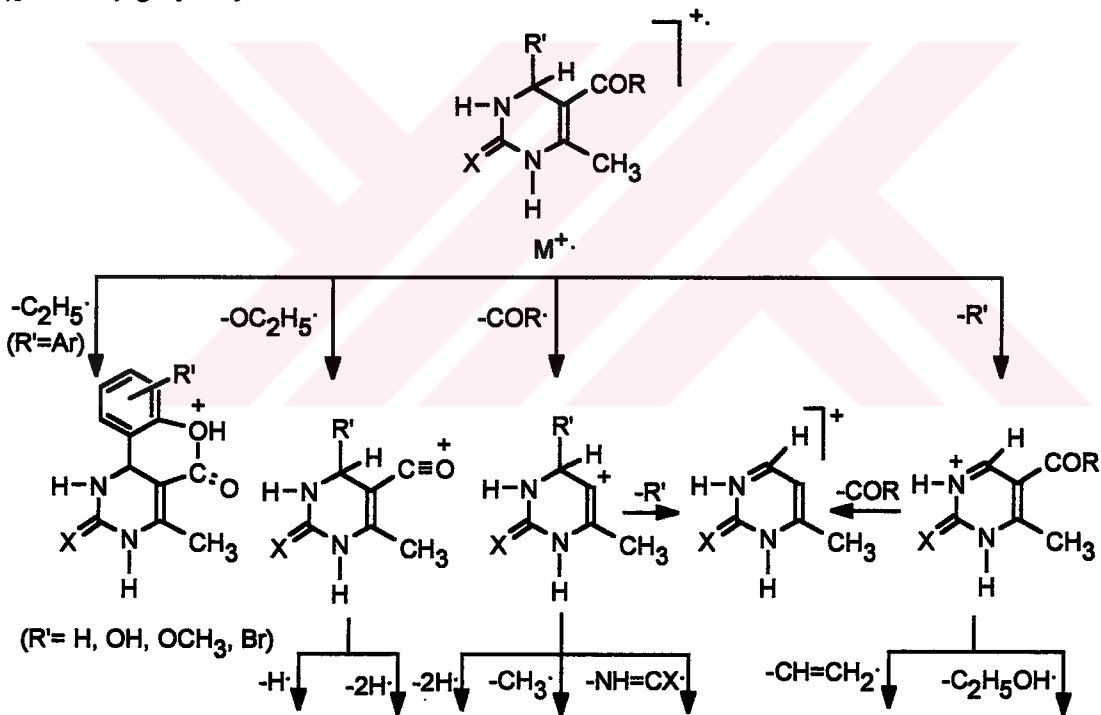
1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-4-(2-hidroksi-5-bromofenil)-2-tiyokso-pirimidin-5-karboksilik asit metil esterinin internal standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılarak DMSO- d_6 içerisinde alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri aşağıda gösterilmiştir (9):



<u>C</u>	<u>Kimyasal Kayma (δ)</u>	<u>C</u>	<u>Kimyasal Kayma (δ)</u>
2	174.2	9	165.5
4	49.5	10	131.0
5	98.7	11	154.2
6	145.4	12	117.8
7	17.0	13	131.3
8	50.9	14	109.6
		15	131.0

2.1.4.5. Kütle Spektromu

Stashenko ve arkadaşları (101), 1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-4-aril-5-karbetoksi/-asetil-2-tiyokso/-okso-pirimidinlerin elektron iyonizasyon tekniği kullanarak aldıkları kütle spektrumlarında, parçalanma yollarlarının bileşiklerdeki yapısal değişikliklerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. 4 Numaralı konumda fenil veya elektron çekici bir grup taşıyan fenil halkası içeren bileşiklerde $[M-R']$ piki maksimum bağıl bollukta görülürken, elektron sunan grupların süstitüsü ile oluşan bileşiklerde ester grubundan C_2H_5 radikalinin ayrılması ile oluşan iyon maksimum bağıl bollukta gözlenmiştir. Bileşiklerin kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri tespit edilmiş, moleküler iyon pikinin kararlılığının bağlı olan gruplarla olan ilişkisi incelenmiştir. 2 Numaralı konumdaki karbonil grubunun tiyoketon grubu ile yer değiştirmesi ile elde edilen bileşiklerde moleküler iyon pikinin kararlılığının arttığı, 5 numaralı konumdaki asetil grubunun bir karbetoksi grubu ile yer değiştirdiği türevlerde ester grubundan C_2H_5 ve OC_2H_5 radikallerinin kolay ayrılması nedeniyle moleküler iyon pikinin kararlılığında düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. Yüksek bağıl bolluktaki $[M-C_2H_5]^+$ parçalanma piki, karbonil grubunun 4 numaralı konumdaki aromatik halka ile oluşturduğu stabil yapı nedeniyle 4-aril süstitüe pirimidinlerde karakteristik bulunmuştur. Bileşiklerin kütle spektrumlarında görülen $[M-COR]^+$ ve $[M-R']^+$ iyonlarına ait pikler halkanın 5 ve 4 numaralı konumundaki süstitüentler hakkında bilgi vermektedir. Bileşiklerde parçalanma aşağıdaki şemaya göre (*Şekil 2.2*) gerçekleşmektedir:



Şekil 2.2. 1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-4-aril-5-karbetoksi/-asetil-2-tiyokso/-okso-pirimidinlerin elektron iyonizasyonu tekniği ile alınan kütle spektrumunda oluşan ürünleri gösteren parçalanma şeması

5-Karbetoksi-6-metil-4-[3'-etoksi-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil- β -D-glikopiranosiloksi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-onun elektron iyonizasyonu tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki tespit edilmiştir. Temel pikin 5-karbetoksi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on yapısındaki iyonla ait olduğu bildirilmiştir (39).

2.1.5. Biyolojik Özellikleri

1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-on yapısındaki Biginelli bileşikleri ve 2-tiyon analogları farklı biyolojik aktiviteleri ile dikkat çekmektedir. 1930 ların başında etil 4-(2-klorofenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat yapısındaki türevler, yünü güvelere karşı koruyan bileşikler olarak patent altına alınmışlardır (102). Daha sonraki yıllarda 4 numaralı konumdaki fenil yerine bir heterosiklik halka taşıyan metil 6-metil-4-(5-nitrofuran-2-il)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (Nitractin) yapısındaki bileşiğin trachoma grubu virüslere karşı mükemmel etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (46,103,104). Aynı bileşiğin antibakteriyel etki gösterdiği de bildirilmiştir (105). Antitümör aktivite yönünden incelenen 4-fenil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat ve benzer türevlerin sıçan ve farelerde Walker karsinosarkomasına karşı etkili oldukları bildirilmiştir (106-108). Pirimidin-5-karboksamitlerin de antikarsinojenik aktiviteleri tespit edilmiştir (109). Bu grup bileşiklerin pek çoğunda antiinflamatuvar (58,110), analjezik (58) ve platelet agregasyonunu inhibe edici etkiler (8) bildirilmiştir.

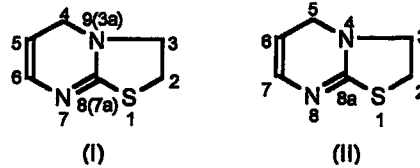
1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-on yapısındaki ilk bileşik 1891 yılında sentez edilmiş olmasına rağmen, söz konusu bileşiklere ilgi nifedipin türevi kalsiyum antagonistlerinin klinikte kullanılmaya başlamasından sonra artmıştır.

İlk defa 1978 yılında *Khanina ve arkadaşları* (52) β -aminoetil ester türevi Biginelli bileşiklerinde kardiyovasküler etki gözlemişlerdir. 1986 dan sonra bu grup bileşiklerin kardiyovasküler etkileri ile ilgili yayın ve patent sayısı hızla artmıştır. Halka üzerinde yapılan çeşitli modifikasyonlarla aktivitenin iyileştirilmesi amaçlanmıştır. 4-(Süstitte fenil)-2-okso-/ -tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat yapısındaki bileşiklerde fenil halkasında yapılan ufak değişiklikler ile kardiyovasküler etkili yeni bileşikler geliştirilmiştir (9,36,39,111-113). 2-Numaralı konuma alkil gruplarının süstitüsüyonu ile elde edilen S-(-O)alkil-1,4-dihidropirimidin türevlerinde güçlü kalsiyum antagonist etki gözlenmesine rağmen (10,114,115), in vivo antihipertansif aktivite gözlenmemiştir (10). Yapılan çalışmalarda en iyi aktivite nifedipin yapısına en çok benzeyen N-3 konumunda bir ester grubu taşıyan bileşiklerde gözlenmiştir (11,79,115,116). Bu grup bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri dihidropiridinlerle karşılaştırılabilir olmasına rağmen, pek çoğunda in vivo antihipertansif aktivite gözlenmemiştir (11). Bu durum hızlı biyotransformasyonları ile açıklanmıştır (11). N-3 Konumundaki süstitüente yapılan modifikasyonlar sonucu, N-3 konumunda karbamat taşıyan bileşikler oral etkili ve uzun etki süreli antihipertansif bileşikler olarak bildirilmişlerdir (80). Bu grup bileşiklerde enansiyomer ayırımı çalışmaları sonucunda R enansiyomerde uzun etki süreli 1,4-DHP türevlerinden amlodipine benzer aktivite gözlenmiştir (80). 1992 yılında N-3 konumunda 3-[1-[(4-florofenil)metil]-4-piperidinil] esteri taşıyan bileşiklerde in vitro optimum vazorölaksan ve uzun süreli antihipertansif aktivite gözlenmiştir (12).

Tetrahidropirimidin kalsiyum antagonistlerinin, antihipertansif olarak kullanımı dışında anksiyete (117) ve optik sinir disfonksiyonunun tedavisinde de (118) kullanıldığı bilinmektedir.

2.2. TİYAZOLOPİRİMİDİNLER

Söz konusu halka sistemini 2,3,4,9-tetrahidro-1-tiya-7,9-diazainden (I), 2,3,3a,4-tetrahidro-1-tiya-3a,7-diazainden (I) veya 2,3-dihidropirimido[2,1-b]tiyazol şeklinde isimlendirmek mümkünse de, literatürde bu grup bileşikler Chemical Abstract'ta geçtiği şekilde 2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin (II) şeklinde isimlendirilmekte ve aşağıda gösterildiği şekilde numaralandırılmaktadır. Çalışmamızda bu isimlendirme benimsenmiştir.

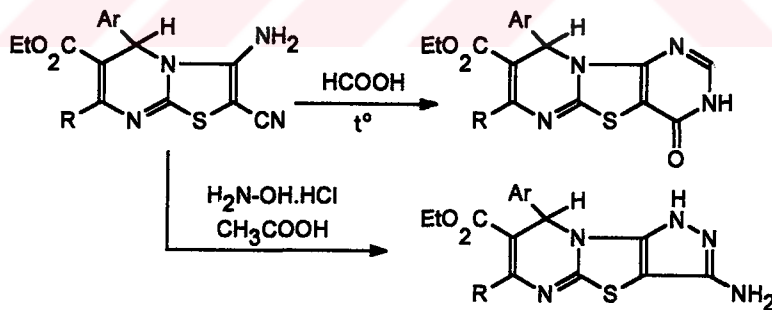


2.2.1. Sentezleri

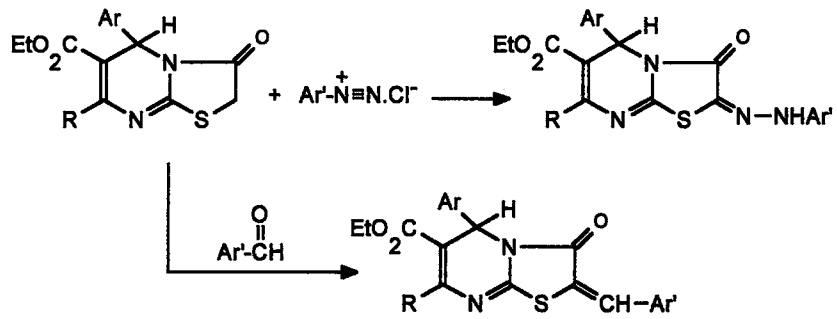
Çeşitli tiyazolopirimidin türevlerinin sentezlerine tetrahidropirimidinlerin kimyasal reaksiyonları bölümünde (Bkz. sayfa 18) değinilmiştir. Bu nedenle bu bölümde tekrar incelenmeyecektir.

2.2.2. Kimyasal Reaksiyonları

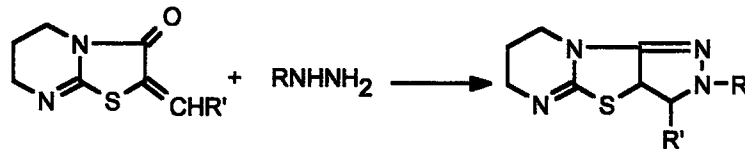
Etil 3-amino-5-(süstitüe fenil)-2-siyano-7-süstitüe-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatların formik asitle ısıtılmasıyla etil 9-(süstitüe fenil)-4-okso-7-süstitüe-9H-3,4-dihidrotiyazolo[3,2-a:4,5-b]dipirimidin-8-karboksilatlar; asetik asit içerisinde anhidr sodyum asetat varlığında hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonuyla etil 3-amino-8-(süstitüe fenil)-6-metil-1H,8H-pirazolo[3,4-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-7-karboksilatlar elde edilmiştir (91).



Etil 3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatların etanol içerisinde sodyum asetat varlığında arendiazonyum klorür ile reaksiyonu sonucu etil 2,3-diokso-2-fenilhidrazono-7-süstitüe-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatların; piperidin katalizörlüğünde aromatik aldehytlerle reaksiyonu sonucu da etil 5-fenil-2-benziliden-3-okso-7-süstitüe-2,3-dihidro-5H-tiyazolo-6-karboksilatların elde edildiği bildirilmiştir (91). *Salama ve arkadaşları* (119,120) benzer reaksiyonları 3-okso-5-(fenil/süstitüe fenil)-7-fenil(-stiril/süstitüe stiril)-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin türevlerinde gerçekleştirmişlerdir.



Mohan ve arkadaşları (121) 2-benziliden-6,7-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-3(2H)-onların hidrazinle reaksiyonu sonucu 5H-pirazolo[3',4':4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidinleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Etil 5-(4-metoksifenil)-3-okso-7-metil-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatın piridin içerisinde α -siyanosinnamonitriller ile ısıtılmasıyla etil 2-amino-4-aril-3-siyano-9-(4-metoksifenil)-7-metil-4H,9H-pirano[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-8-karboksilat elde edilmiştir (91).



2.2.3. Spektrel Özellikleri

2.2.3.1. UV Spektrumu

VanAllan (122) 2-merkaptobenzimidazol, 2-merkaptotetrahidropirimidin ve 2-merkaptimidazolinin kloroasetik asit ve bir aromatik aldehitte oluşturdukları bileşikleri yapıca 2-imino-5-benzaltiyazolinon bileşiğine benzeterek UV absorpsiyonlarının esas olarak α,β -doymamış karbonil grubundan kaynaklandığını (2-merkaptobenzimidazol bileşiğinin oluşturduğu türev hariç) belirtmiştir. 2-(2-Metoksibenziliden)-3-okso-2,3,4,5,6,7-heksahidrotiyazolo[3,2-a]pirimidinin MeOH içerisinde alınan UV spektrumunda 350 nm de ($\log \epsilon$: 4.44) tek bir absorpsiyon görülürken, 2-benziliden-3-okso-2,3-dihidrotiyazolo[3,2-a]benzimidazol de 300 nm ($\log \epsilon$: 4.22) ve 357 nm de ($\log \epsilon$: 4.17) iki absorpsiyon bandı gözlenmiştir. Spektrumda gözlenen ikinci bandın tiyazol halkasına kondanse fenil grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.2.3.2. IR Spektrumu

2-Benziliden-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatların IR spektrumunda $1710-1728 \text{ cm}^{-1}$ ve $1659-1705 \text{ cm}^{-1}$ de iki C=O gerilim piki görülmektedir (91).

2.2.3.3. ¹H-NMR Spektrumu

5-Fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatların CDCl₃ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 7 numaralı konumdaki metil protonlarının δ 2.24-2.47 ppm de, tiyazol halkasındaki metilen protonlarının δ 3.58-3.75 ppm de ve 5 numaralı konumdaki metin protonunun δ 5.73-6.05 ppm de singlet olarak gözlemlendiği bildirilmektedir (61,73,91).

Etil 2-(4-metoksibenziliden)-5-(4-metoksifenil)-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilatın DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 5 numaralı konumdaki metin protonunun δ 6.05 ppm ve 2 numaralı konumdaki benzilik protonun δ 6.72 ppm de singlet olarak görüldüğü bildirilmektedir (91).

2-(4-Metoksibenziliden)-7-metil-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-3,5-dionun DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda benzilik proton δ 8.25 ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir (123).

2.2.4. Biyolojik Özellikleri

Tiyazolo[3,2-a]pirimidin türevi bileşikler kalsiyum antagonist (14-16), antiallerjik, antiülser (124,125), antiinflamatuvar (17,18,125), analjezik (126), antitümör (127,128), diüretik (129), antidepresan (130), vazodilatör, hipotansif (131) ve antibakteriyel (132) aktivite gösterirler.

3-Okso-tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin antibakteriyel ve antifungal etkileri bildirilmiştir (133-135).

2.3. KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Kalsiyum antagonistlerinin modern tarihi *Fleckenstein ve arkadaşlarının* (136), yeni sentez edilen iki koroner dilatörün (prenilamin ve verapamil) özelliklerini incelemeleriyle yaklaşık 26 yıl önce başlamıştır. Söz konusu ilaçların koroner dilatör özelliklerinin yanısıra kalp üzerinde negatif inotropik bir etki oluşturduklarını, ancak kalsiyum iyonlarının bu etkiyi engellediğini gözleyen araştırmacılar, bu ilaçların kalsiyum iyonlarının hücre içine akışını engelleyerek bu sonuca neden olduklarını ileri sürmüşlerdir. Kalsiyum antagonisti = kalsiyum kanal blokörü terimi de bu şekilde doğmuştur. Kalsiyum antagonisti deyimi yanıltıcıdır ve bu ilaçların hücre içinde veya dışında kalsiyum bağlayan bölgelere karşı kalsiyumla yarışarak onu bloke ettiği anlamına gelebilir. Halbuki bu deyimle kalsiyumun hücreye girişini ve/veya salınımını önleyerek kalsiyumun hücresel fonksiyonunu değiştiren bir bileşik tanımlanmaktadır.

Kalsiyum antagonistleri günümüzde anjina pectoris, hipertansiyon, supraventriküler aritmi ve Raynaud hastalığı gibi durumlarda klinik kullanımı olan bileşiklerdir (1,3). Kardiyovasküler etkilerinin yanısıra bu bileşiklerin anti epileptik (137), anti peroksidan (138), antiülser-antisekretör (139), antiastmatik (140), platelet agregasyon inhibitörü (141) etkilere de sahip oldukları gösterilmiştir. Kullanıldığı yerler bunlarla sınırlı kalmayan bu bileşikler ayrıca iyon-membran transport, eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon olaylarındaki ara kademelerle ilgili araştırmalarda fizyolojistler tarafından da kullanılmaktadırlar (1).

Kalsiyum Akımının ve Kalsiyum Kanallarının Önemi

Eksitasyon-kontraksiyon, eksitasyon-sekresyon, nöronal aktivite ve impuls iletimi gibi birçok fizyolojik olayda rol oynayan kalsiyum iyonları, kemik metabolizması, homeostazis, enzimatik reaksiyonlar ve uyarılabilir hücrelerin aktivasyonu gibi birçok biyolojik olayda da hayati önem taşımaktadır. Bu durum kalsiyum iyonlarına, tek fonksiyonu depolarize ve repolarize yüklerin transferini sağlamak olan Na^+ ve K^+ iyonlarından farklı bir özellik -kimyasal habercilik özelliği- sağlar (1).

Uyarılabilir hücreler, istirahat halinde kalsiyuma pek geçirgen değildirler ve bu durumda Ca^{+2} iyonu konsantrasyonu sitoplazma içinde yaklaşık 10^{-7} M, hücre dışında ise 10^{-3} M dir. Ca^{+2} iyonu hücre içine esas olarak membrandaki voltaja bağımlı kanalların uyarılma sırasında açılması sonucu konsantrasyon farkına bağlı olarak pasif bir şekilde girer. Ayrıca membrandaki $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ değişimi hücre içine Ca^{+2} iyonlarının girişine katkıda bulunur. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ değişimi hücre içi ve dışı Na^+ konsantrasyonuna bağlı olarak $\text{Na}^+/\text{K}^{+2}$ ATPaz ile yönetilen zıt yönlü bir katyon transfer mekanizmasıdır. Enzim Na^+ iyonunun konsantrasyonuna bağlı olarak kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi veya hücre dışına çıkmasını sağlar.

Hücre içine giren Ca^{+2} iyonları, sarkoplazmik retikulumdaki depodan ve stoplazma membranının iç yüzeyine bağlı kalsiyum havuzundan Ca^{+2} iyonlarının salıverilmesine neden olur. Böylece sitoplazmadaki Ca^{+2} iyonu konsantrasyonu yükselir (10^{-5} M) ve kontraksiyon mekanizması aktive edilir. Bundan sonra hücre istirahat dönemine geçerken Ca^{+2} iyonu girişinin durması ve sitoplazma membranı ile endoplazmik retikulum membranındaki kalsiyum pompalarının aktivasyonu, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ değişimi sonucu Ca^{+2} iyonu konsantrasyonu tekrar istirahat dönemindeki düzeyine döner (3,142).

Hücre içindeki kalsiyum hedefleri parvalbumin, troponin-C ve kalmodulin gibi kalsiyum bağlayan proteinlerdir. Bunlar kalsiyum iyonlarının mekanik, salgısal ve metabolik olaylardaki duyarlılığını sağlarlar (143).

Kalsiyumun hücre içine akışını sağlayan 2 kanal vardır:

1. Voltaja bağımlı kanallar (VOC; Voltage Operated Channels)
2. Reseptöre bağımlı kanallar (ROC; Receptor Operated Channels).

Membran reseptörleriyle beraber ele alınan reseptöre bağımlı kanallar, özel reseptör-agonist etkileşimleriyle aktive edilirken, voltaja bağımlı kanalların membran depolarizasyonu ile aktive oldukları tesbit edilmiştir (142).

Kalsiyum kanalları açık kalma zamanları ve diğer elektrofizyolojik özelliklerine göre L “Long lasting large capacitance=Uzun süreli”, T “Transient=Kısa süreli” ve N “Neuronal=Sinirsel” tipi kanallar olarak sınıflandırılabilirler (144). Bu üç kalsiyum kanalı birbirlerinden aktivasyon eşiği (kalsiyum akışını sağlayan kanalların açılması için gerekli olan enerji), inorganik ve organik kalsiyum antagonistlerine olan duyarlılıkları, kalsiyum iyonları yerine taşıyıcı olarak baryum iyonlarını kabul etme kapasitesi, kalsiyum iyonu iletkenlikleri, izole dokulardaki stabiliteyi, doğal olarak oluşan toksinlere karşı duyarlılıkları, aktivasyon ve inaktivasyon süreleri yönünden farklı olmalarına rağmen ortak iki özelliğe sahiptirler (1):

1. Her üç kanalda yük taşıyıcı olarak Ca^{+2} iyonlarını tercih etmektedir.
2. Sodyum kanal blokörlerine (tetrodotoxin ve saxitoxin) duyarlıdır.

L Kanalları: Bunlar inorganik (Örn. kadmiyum) ve organik (Örn. verapamil, diltiazem, 1,4-dihidropiridinler) kalsiyum antagonistleri tarafından büyük ölçüde bloke edilirler (145). Diğer taraftan BAY K 8644'ü de içeren kalsiyum agonistleri (145,146), ve bir β -adrenoreseptör agonisti olan izoprenalin (147) bu kanalların açık kalma sürelerini artırmaktadır.

T Kanalları: Bu kanallar organik ve inorganik kalsiyum antagonistlerinin çoğuna karşı duyarsızdırlar (145). Fakat mikromolar konsantrasyonlarda nikel (40 μ M) ve tetrametin (0.1 μ M) tarafından bloke edilirler (147). Bir kalsiyum agonisti olan BAY K 8644'e duyarsızdırlar (146).

N Kanalları: Nöronlarda bulunan bu kanallar organik kalsiyum antagonistlerine karşı duyarsızdırlar; fakat kadmiyum tarafından bloke edilirler (1).

2.4. İNFLAMASYON VE ANTIİNFLAMATUVAR ETKİ MEKANİZMALARI HAKKINDA GENEL BİLGİLER

İnflamasyon, bir inflamatuvar etkene cevap olarak elde edilen dinamik olaylar zinciridir. İnflamasyon meydana getiren etkenler: bakteri, mantar, riketsiya, virüs, protozoa, barsak parazitleri, kimyasal etkenler, ısı ve fiziki travmalar, radyasyon, antijen-antikor etkileşimleri olarak sayılabilir.

Sebebi her ne olursa olsun iltihaplanma cevabı, genel olarak birbirini takip eden üç fazda meydana gelmektedir:

1. Kısa süren akut faz: Lokal vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı ile karakterizedir.
2. Gecikmeli subakut faz: Lökosit ve fagositik hücrelerin sızması ile karakterizedir.
3. Lökositlerin zedelenme alanında biriktiği kronik faz: Doku dejenerasyonu ve fibrozis ile karakterizedir (148).

Narkotik olmayan analjezikler olarak bilinen ve bir çoğu antiinflamatuvar etkileri nedeniyle inflamasyondaki lokal belirtileri ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Durumun karanlık kalmasının başlıca nedeni, inflamasyonun belirli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bunlar sırasında çok sayıda endojen maddenin salgılanmasıdır. Sözkonusu ilaçların antiinflamatuvar etkileri ile ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir (3):

1. Prostaglandin Hipotezi:

Ağrı yapıcı etkenler, dokuda tahriş, zedelenme ve ayrıca immünolojik reaksiyonlar, lokal araşidonik asitten (eikozatetraenoik asit) siklooksijenaz enzimi aracılığı ile siklik endoperoksitler olan prostaglandin G_2 ve H_2 (PGG_2 , PGH_2), tromboksan A_2 (TxA_2), prostasiklin (PGI_2) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) oluşumunu artırır. Ayrıca iltihaplı dokuda araşidonik asitten lipooksijenaz enziminin etkisi ile oluşan hidroperoksi yağ asitlerinin (HPETE: hidroperoksi eikozatetraenoik asit), monohidroksi yağ asitlerinin (HETE: hidroksi eikozatetraenoik asit) ve lökotrienlerin (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) miktarı da artar.

Narkotik olmayan antiinflamatuvar analjezikler dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin oluşumunu katalizleyen siklooksijenaz enzimini inhibe ederek,

prostaglandinlerin, tromboksan A₂ nin ve prostasiklinin oluşumunu azaltırlar. Fakat çoğunun lipooksijenazlar tarafından araşidonik asitten lökotrienlerin ve lipoksinlerin oluşturulması üzerine belirgin bir etkisi yoktur.

2. Nötrofil Lökositlerin (PMNL) Çeşitli Uyarılar Tarafından Aktivasyonunun İnhibisyonu:

Prostaglandinler, HPETE ler, HETE ler, LTB₄ ve tromboksan A₂, polimorfonükleer lökositler (PMNL), monosit ve makrofajları aktive ederler ve iltihap odağına çekerler. PMNL ler akut inflamatuvar reaksiyonun oluşmasında rol oynayan en önemli hücrelerdir. Aktive edilen PMNL ler damar yüzeyine yapışır (marjinyasyon), endotel yüzeyi boyunca yayılırlar, daha sonra endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinden iltihaplı alana geçmek üzere damar dışına çıkarlar (emigrasyon). Antiinflamatuvar ilaçlar bütün bu olayları doza bağımlı bir şekilde önlerler.

3. Aktif Oksijen Radikallerinin Bağlanması:

Araşidonik asitin siklik endoperoksitleri olan PGG₂ nin PGH₂ ye dönüşümü sırasında, ve ayrıca araşidonik asitten lipooksijenaz aracılığı ile lipit peroksitler oluşurken aktif oksijen radikalleri olan süperoksit (O₂⁻) anyonu ve serbest hidroksil radikali (-OH[•]) meydana gelir. Sitotoksik olan bu bileşikler iltihap olayının meydana gelmesine katkıda bulunurlar. Gerçekte aktif oksijen radikalleri hücrelerde normal durumda da oluşur; fakat süperoksit dismutaz vb. enzimlerle hemen inaktive edilirler.

Sodyum salisilat, indometasin, fenilbutazon, sülindak, diklofenak, meklofenamat ve azapropazonun antiinflamatuvar etkilerinin kısmen iltihaplı dokuda aktif oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmeleri ve/veya oluşmaları bağlayıp inaktive etmeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

4. Lizozom Membranının Stabilizasyonu:

Romatoit artritli hastalarda sinovyal sıvıda ve kırıkdağların yüzeyinde bol miktarda PMNL toplanırlar; bunlar prostaglandinler, lökotrienler ve aktif oksijen radikallerinin yanısıra çeşitli lizozomal enzimleri (kollajenaz, elastaz, proteoglikonaz ve katepsinler vb.) salıverirler. Bu enzimler pro-inflamatuvar (iltihap oluşturucu) etkinlik gösterirler. Antiinflamatuvar ilaçların çoğu lizozomların membranlarını yüksek konsantrasyonlarda stabilize ederler ve böylece pro-inflamatuvar etkinlik gösteren lizozomal enzimlerin salıverilmesini inhibe edebilirler.

Antiinflamatuvar ilaçların α_1 -antitripsin, α_2 -makroglobülin, serum β_1 -protein inhibitörleri vb. gibi antiinflamatuvar plazma proteinlerini bağlanma yerlerinden sökerek serbest duruma getirdikleri de ileri sürülmüştür.

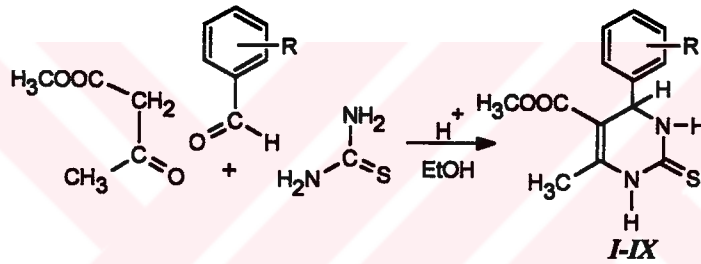
Sonuç olarak, kompleks iltihap olayında prostaglandin, prostasiklin ve diğer prostanoitlerin önemli rol oynadığı, ancak iltihap oluşumuna onların yanısıra bilinen ve belki de henüz bilinmeyen başka endojen maddelerin de önemli katkısının olduğu ve antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmalarını tek bir varsayımla açıklamamın mümkün olmayacağı bir kez daha vurgulanmalıdır.

3. TEORİK KISIM

3.1. SENTEZ ÇALIŞMALARI

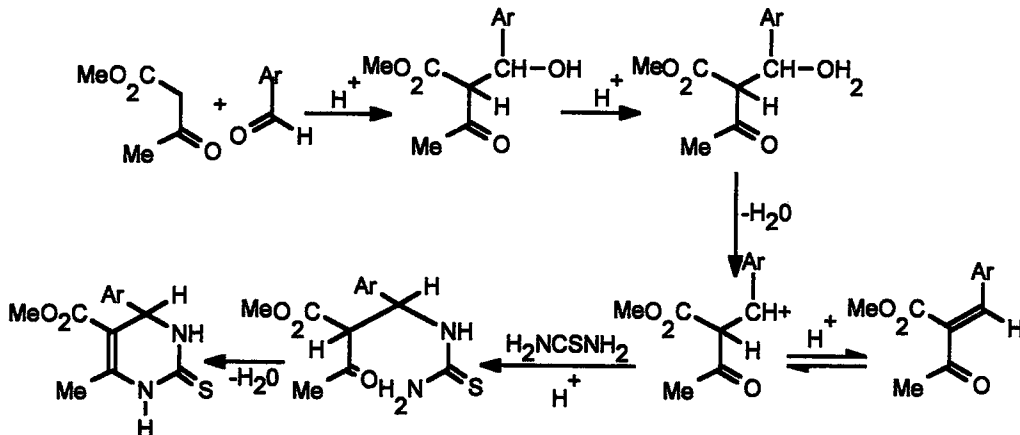
Bu çalışmada kalsiyum antagonist ve antiinflamatuar etkileri yönünden değerlendirilmek üzere 2-benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri yapısındaki kondanse pirimidinlerin sentezinin yapılması amaçlanmıştır.

2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin halka sisteminin sentezi iki basamaklı bir reaksiyon ile gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada sübstitüe/non-sübstitüe benzaldehit, tiyofüre ve metil asetoasetatin literatürde bildirilen yöntemine göre *Biginelli reaksiyonu* şartlarında absölv etanol içinde hidroklorik asit katalizörlüğündeki reaksiyonu ile 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyon yapısındaki bileşiklerin (*I-IX*) sentezi yapılmıştır (8,9) (*Şekil 3.1.*). Reaksiyonun bitışı gözle görülür bir çökeleğin oluşması ve bunu takiben ince tabaka kromatografisi ile yapılan kontrollerle saptanmıştır.



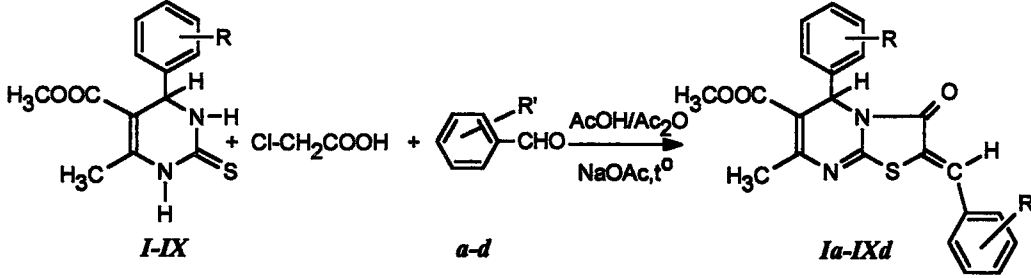
Şekil 3.1. 1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-tiyonların (*I-IX*) sentezi

Tek kademede yürüten reaksiyonun mekanizması incelendiğinde (*Şekil 3.2.*); literatür bilgileri doğrultusunda önce aromatik aldehit ile karbonil grupları tarafından aktifleştirilmiş metilen grubu taşıyan metil asetoasetatin *Knoevenagel reaksiyonu* şartlarında bir katılma, eliminasyon reaksiyonu ile, 2-ariliden-3-oksobütanoik asit metil esterini verdiği, daha sonra bu ürünün tiyofüre ile reaksiyonu sonucu 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyon yapısındaki Biginelli bileşiklerini oluşturduğu düşünülmektedir (29).



Şekil 3.2. Biginelli bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

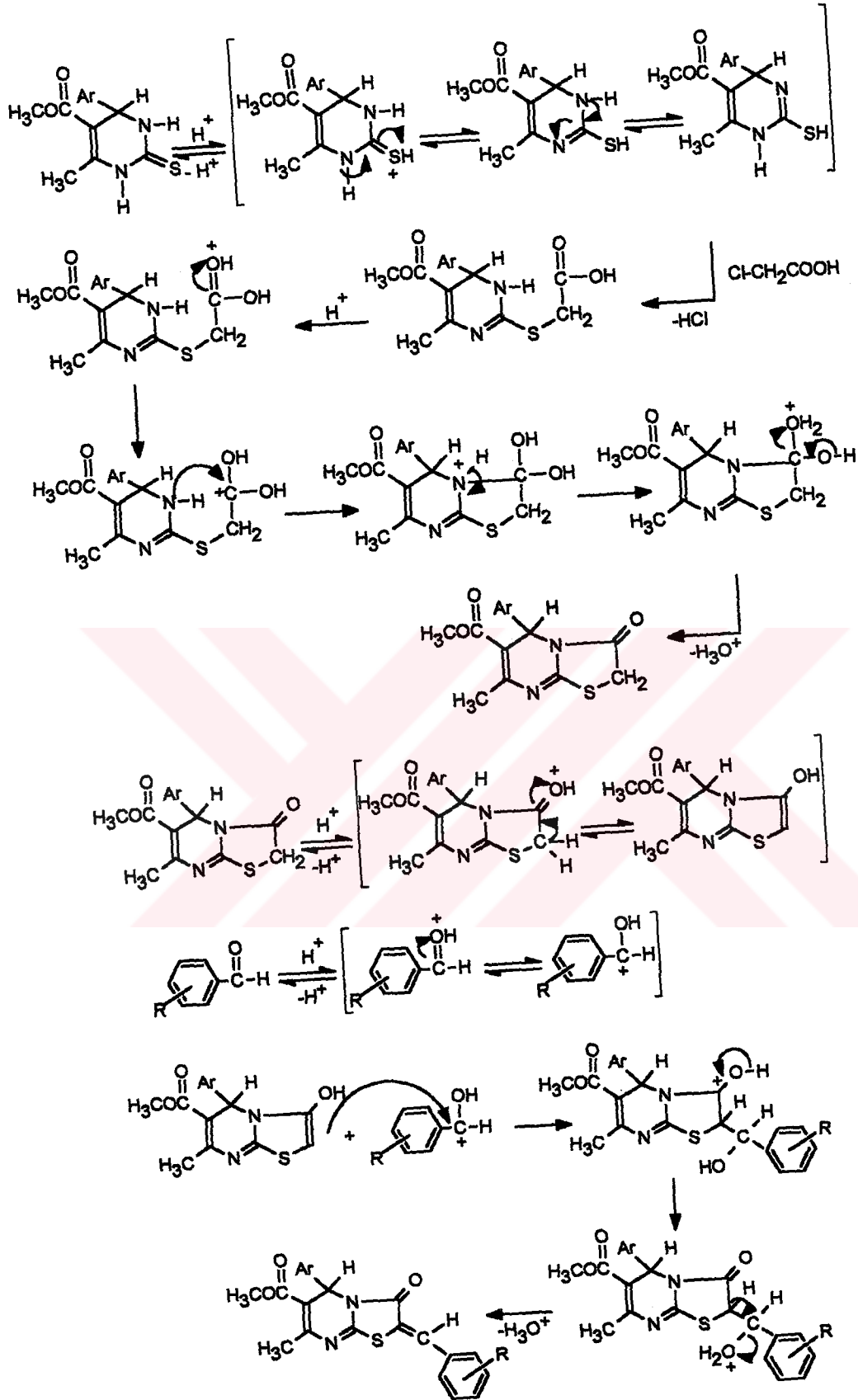
Reaksiyonun ikinci aşamasında, birinci basamakta elde edilen 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-iyon yapısındaki Biginelli bileşikleri (*I-IX*) sodyum asetat, asetik asit, asetik anhidrit varlığında kloroasetik asit ve uygun benzaldehitte (*a-d*) reaksiyona sokulmuştur (19,20,149) (*Şekil 3.3.*). Bu reaksiyonda önce 3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidinin oluştuğu, bunu takiben karbonil grubuna göre α -konumundaki aktif hidrojenlerden *Claisen-Schmidt reaksiyonu* ile ikinci konuma benziliden yapısının bağlandığı düşünülmektedir (*Şekil 3.4.*).



Şekil 3.3. 2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin (*Ia-IXd*) sentezi

Bilindiği üzere Claisen-Schmidt reaksiyonu aldol tipi bir kondanzasyon reaksiyonu dur. Tek farkı *aldol kondanzasyonunda* iki mol aldehit veya keton reaksiyona girerken, Claisen Schmidt reaksiyonunda α -konumunda hidrojen taşımayan bir mol aldehit ile bir mol keton reaksiyona girmektedir. Reaksiyon genellikle bazik ortamda yürütülmesine rağmen, asidik ortamda da gerçekleştirilebileceği bildirilmektedir (150).

Klasik kaynaklarda, asidik ortamda, başlangıçta karbonil grubunun protonize olduğu ve reaksiyonun, oluşan karbokasyonun enol formundaki diğer molekülün α -karbonuna atak etmesiyle yürüdüğü bildirilmektedir (150). Bu bilgi asidik ortamda yürüttüğümüz reaksiyonun muhtemel mekanizmasının aşağıdaki şekilde gerçekleştiğini düşündürmektedir (*Şekil 3.4.*):



Şekil 3.4. 2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin (Ia-IXd) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

3.2. YAPI ANALİZLERİ

Sentez çalışmalarımızda hareket maddesi olarak kullandığımız Biginelli bileşiklerinin sadece üçü (*VII*, *VIII*, *IX*) orjinal olup, yapıları UV, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve eleman analizi verileri ile doğrulanmıştır. Diğer bileşiklerin erime dereceleri literatür verilerine uygundur (Bkz. Bulgular bölümü) (8,9).

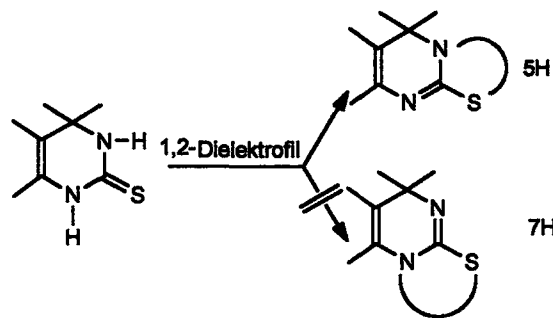
Bileşiklerin (*VII*, *VIII*, *IX*) UV spektrumlarında 305-306 ve 219-221 nm lere kuvvetli absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

IR spektrumlarında $3178\text{-}3184\text{ cm}^{-1}$ arasında N-H gerilim, $1661\text{-}1668\text{ cm}^{-1}$ arasında C=O gerilim, $1187\text{-}1196\text{ cm}^{-1}$ arasında C=S gerilim titreşimlerine ait bantlar gözlenmiştir. Spektrumlarında ayrıca aromatik halkaya ait C=C gerilim titreşimlerinin yanısıra, aromatik halka üzerindeki süstitüsüyonu karakterize eden bantlar da görülmektedir.

Bileşiklerin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, 6 numaralı konumdaki metil grubuna ait protonlar δ 2.20-2.35 ppm de, 5 numaralı konumdaki esterin metil grubuna ait protonlar δ 3.50-3.60 ppm de singlet, H-4 protonu δ 5.10-5.40 ppm de singlet (*VIII*, *IX*) veya dublet (*VII*) olarak görülmüştür. 1 ve 3 numaralı konumlarda bulunan $\text{N}_1\text{-H}$ ve $\text{N}_3\text{-H}$ protonları ise sırasıyla δ 9.45-9.60 ppm ve 10.15-10.30 ppm de singlet olarak gözlenmişlerdir.

Eleman analizi sonuçları da bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır.

1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-2-tiyon yapısındaki hareket maddeleri yapılarında bir tiyoüre artışı taşımaktadırlar. Bu nedenle çeşitli elektrofillerle reaksiyona sokulduklarında kondanse pirimidinleri oluştururlar (Bkz. 2 ve 3 numaralı konumlardan kondanzasyonlar). Bu tip siklizasyon reaksiyonlarında iki tip ürünün oluşması beklenmesine rağmen (5H veya 7H) reaksiyonun genellikle tek yönlü yürüdüğü ve reaksiyon sonucunda 5H izomerinin oluştuğu bildirilmiştir (14-16,61,91,92).

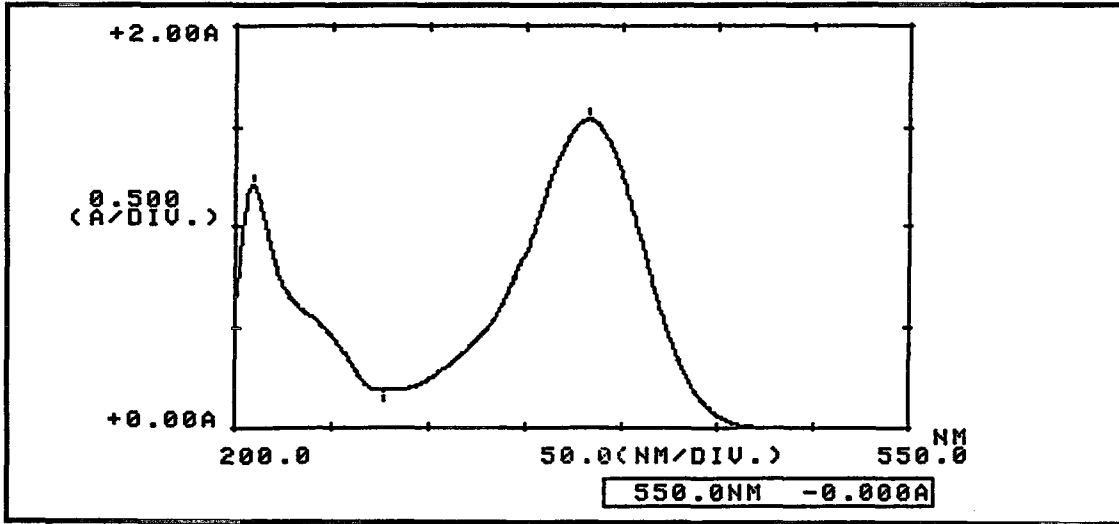


Literatür bilgileri doğrultusunda elde edilen bileşiklerin yapıları, UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi, X-ışınları kristalografisi ve eleman analizi verileri ile kanıtlanmıştır.

Elde edilen bileşikler genelde sarı renkte, kristalize bileşikler olup, Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile kaplanmış plaklarda beyaz zemin üzerinde sarı renkte görülmektedirler. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler olarak gözlenmişlerdir. İyot buharı (151) ile açık sarı

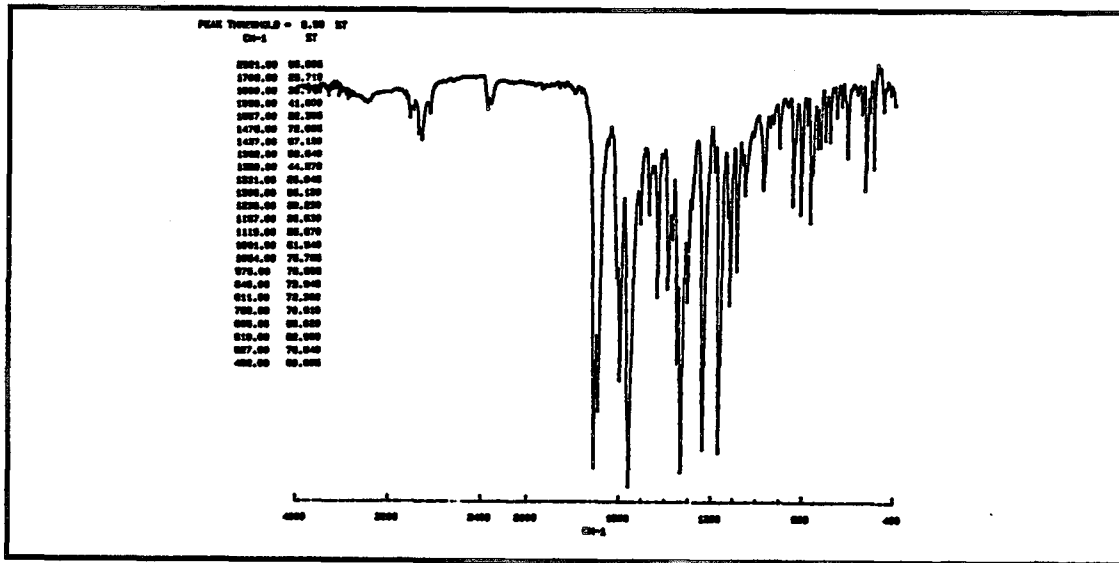
zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci (152) ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat (153) ile pembe zeminde sarı renkte görülmüşlerdir.

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde 207-237 ve 346-397 nm larde kuvvetli absorpsiyon bantları gözlenmiştir (*Şekil 3.5.*).



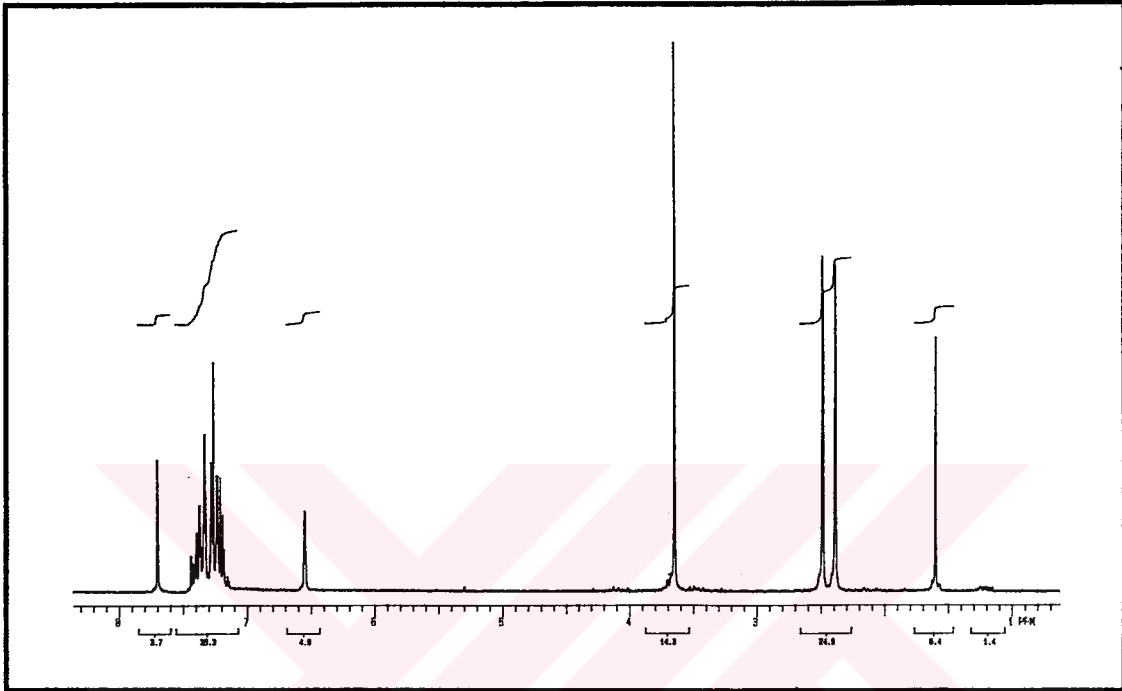
Şekil 3.5. Bileşik *IVb*'nin metanolde alınan UV spektrumu

Bileşiklerin IR spektrumlarında 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyon yapısındaki hareket maddelerinin IR spektrumunda 3152-3380 cm^{-1} de görülen N-H ve 1187-1196 cm^{-1} de görülen C=S gerilim titreşimlerine ait bantların kaybolması ve ester C=O gerilimine ilaveten bazı bileşiklerin spektrumlarında (*Ib, IIb, IIc, IIIa, IVb, Va-Vd, VIIa, VIId, IXa, IXb*) 1708-1720 cm^{-1} de laktam karboniline ait bir bantın görülmesi halka siklizasyonunu kanıtlamaktadır (8,9,37,89-91,149). Ancak bu veriler reaksiyon sonunda hangi izomerin oluştuğu hakkında bilgi vermemektedir. Ester C=O, C=C, C=N gerilim titreşimleri ve aromatik halkanın deformasyon titreşimlerine ait bantlar beklenen bölgelerde gözlenmiştir (154) (*Şekil 3.6.*).



Şekil 3.6. Bileşik *IVb*'nin potasyum bromürde alınan IR spektrumu

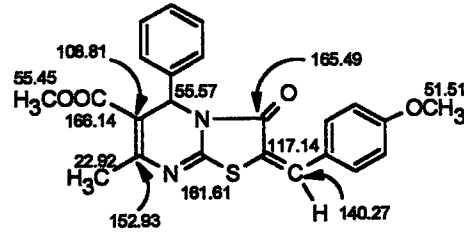
Bileşiklerin CDCl_3 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, 7 numaralı konumdaki metil grubuna ait protonlar δ 2.40-2.55 ppm, 6 numaralı konumdaki esterin metil grubuna ait protonlar δ 3.60-3.70 ppm, H-5 protonu δ 6.15-7.10 ppm ve benzilik proton δ 7.60-7.75 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. 2 ve 5 numaralı konumlarda bulunan fenil halkalarına ait protonlar ve fenil halkalarına sübstitüe olmuş metil ve metoksi gruplarına ait protonlar genel kaynaklarda bildirilen değerlerde gözlenmiştir (8,9,61,73,91,123,149,154) (*Şekil 3.7.*).



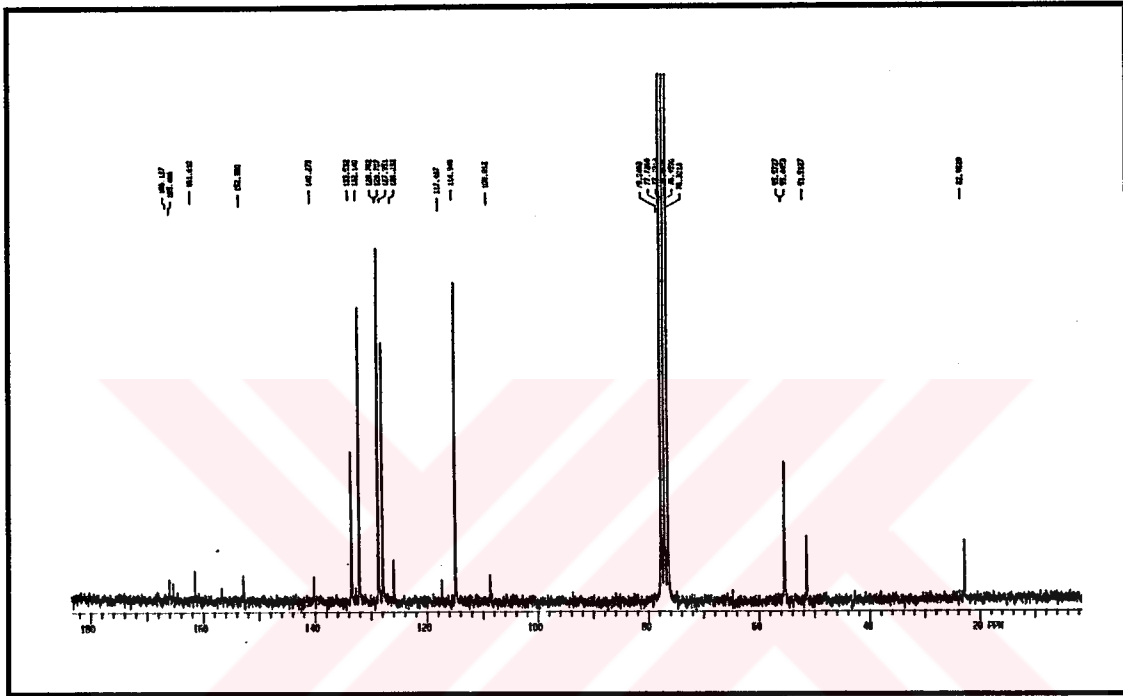
Şekil 3.7. Bileşik *IVb*'nin CDCl_3 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Halka siklizasyonunun yönü başlangıç ve sonuç bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ verilerinin karşılaştırılması ile belirlenmiştir. Siklizasyonun birinci konumdaki N atomu üzerinden gerçekleşmesi halinde (7H izomeri) tiyazolo[3,2-a]pirimidin yapısının 3 numaralı konumundaki C=O grubunun etkisi ile 7 numaralı konumdaki metil protonlarının; üçüncü konumdaki N atomundan gerçekleşmesi halinde ise (5H izomer) 5 numaralı konumdaki protonun başlangıç bileşiklerine göre daha düşük alana kayması beklenmektedir. Başlangıç bileşiklerinde 6 numaralı konumdaki metil protonlarına ait δ 2.00-2.50 ppm ve 4 numaralı konumdaki metil protonuna ait δ 5.10-5.85 ppm de gözlenen pikler sonuç bileşiklerde sırasıyla δ 2.40-2.55 ve δ 6.15-7.10 ppm de gözlenmiştir. Bu sonuç halka siklizasyonunun 3 numaralı konumdan gerçekleşerek 5H izomerinin oluştuğunu düşündürmüştür (61,91,149).

Literatürde, 1,4- ve 3,4-dihidropirimidinlerin ayırımı $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda vinilik metil grubunun yerinin farklılaşmasına göre yapılmıştır (64). Konjuge bir diende (3,4-dihidro) metil grubu δ 21-22 ppm de görülürken, cross konjuge diende (1,4-dihidro) δ 15-17 ppm de görülmektedir. Bileşik *Ic*'nin CDCl_3 içinde alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 7 numaralı konumdaki metil grubu δ 22.92 ppm de gözlenmiştir (*Şekil 3.8.* ve *3.9.*). Bu bulgu da siklizasyonun 3 numaralı konumdan gerçekleşerek konjuge bir dien yapısı oluştuğunu göstermektedir.

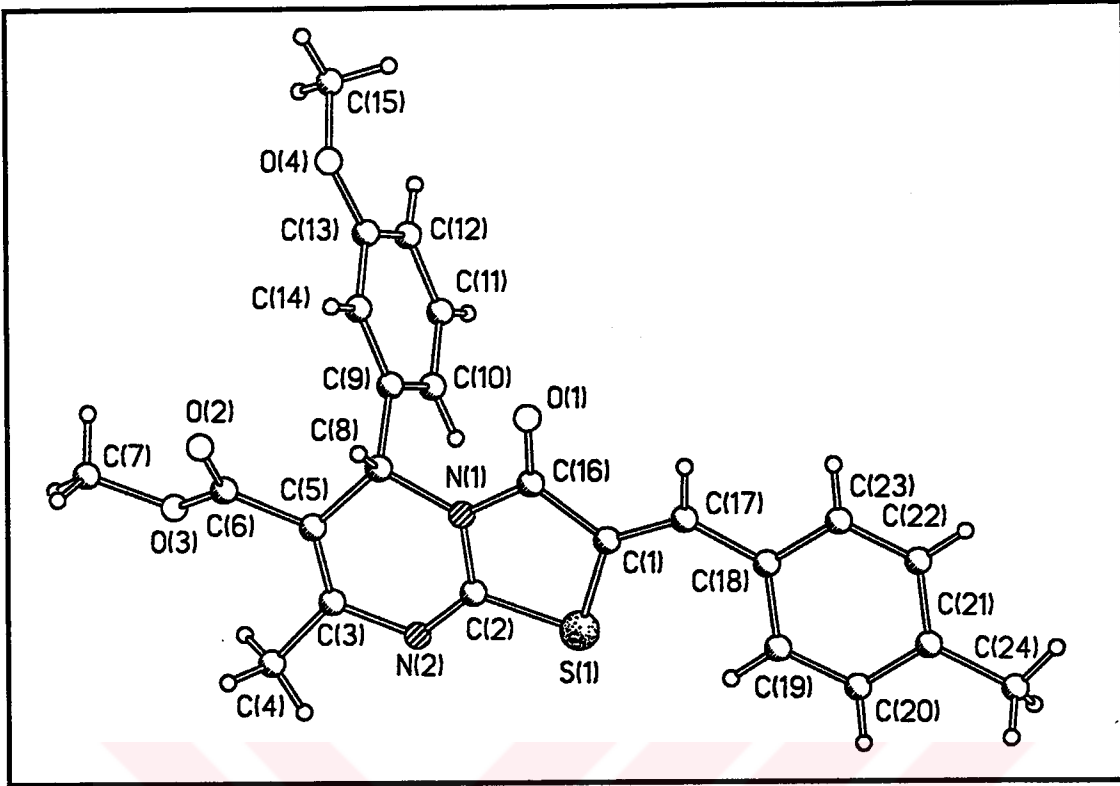


Şekil 3.8. Bileşik 1c'nin bazı karbon atomlarının ^{13}C -NMR bulguları



Şekil 3.9. Bileşik 1c'nin CDCl_3 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik *VIIb*'nin X-ışınları kristalografisi analizinin sonucuyla siklizasyonun yönü konusunda şüphe kalmamıştır. Şekil 3.10. da görüldüğü gibi siklizasyon 3 numaralı konumdaki azot üzerinden gerçekleşmiş ve 5H izomer oluşmuştur. Benzer halka siklizasyonu daha önce Sherif ve arkadaşları (91) tarafından gerçekleştirilmiş olmasına rağmen, reaksiyon sonunda elde edilen ürünün yapısına ikinci konumdaki çifte bağdan kaynaklanan geometrik izomerler açısından (*E*= anti, trans; *Z*= sin, cis) bir açıklık getirilmemiştir. Yapılan X-ışınları analizinin sonucu ile bileşiğin kristal halde *Z* konfigürasyonda bulunduğu gözlenmiştir. C(19)-H(19).....S(1) (2.558 Å ve 131.73°) arasında gözlenen intramoleküler hidrojen bağının bu konfigürasyonun sağlanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca X-ışınları kristalogram verilerine göre pirimidin ve tiyazol halkalarının aynı düzlemde olduğu, 5 numaralı konumdaki fenil halkasının pirimidin halkasına hemen hemen dik konumlandığı ve fenil ile pirimidin halka düzlemi arasındaki açının 85.54° olduğu bulunmuştur. Bileşik için deneysel koşullar ve X-ışınları kristalografik analiz sonuçları (bağ uzunlukları ve açılarına ait sonuçlar) Tablo 3.1 ve 3.2. de verilmiştir.



Şekil 3.10. Bileşik VIIb'nin X-ışınları kristalogramı

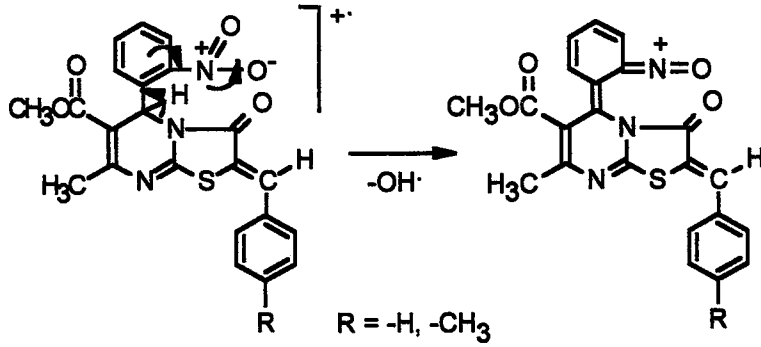
Tablo 3.1. Bileşik VIIb için kristalografik deneysel parametreler

Bileşik	$C_{24}H_{22}N_2O_4S$
Renk ve şekil	Beyaz, prizmatik
Molekül ağırlığı	434.50
Kristal sistem	Triklinik
Uzay grubu	P1
Sıcaklık (°K)	293
Birim hücre parametreleri	
a (Å)	10.117
b (Å)	11.412
c (Å)	11.493
α (derece)	114.88
β (derece)	90.70
γ (derece)	112.52
Hacim (Å ³)	1087.9
Birim hücredeki molekül sayısı	2
D (hesaplanan) (g/cm ³)	1.326
F (000)	456
μ (hesaplanan) (cm ⁻¹)	0.182
Difraktometre/tarama	Siemens-P3 four circle difraktometre
Radyasyon tipi, kaynağı	MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å) grafit
Yansıma sayısı	3638
h,k,l sınırları	$0 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 12, -13 \leq l \leq 13$
Gözlenen yansıma sayısı	1809 ($I_0 > 2\sigma(I_0)$)
GOF (Goodness of fit=uyum faktörü)	1.116
R	0.0627

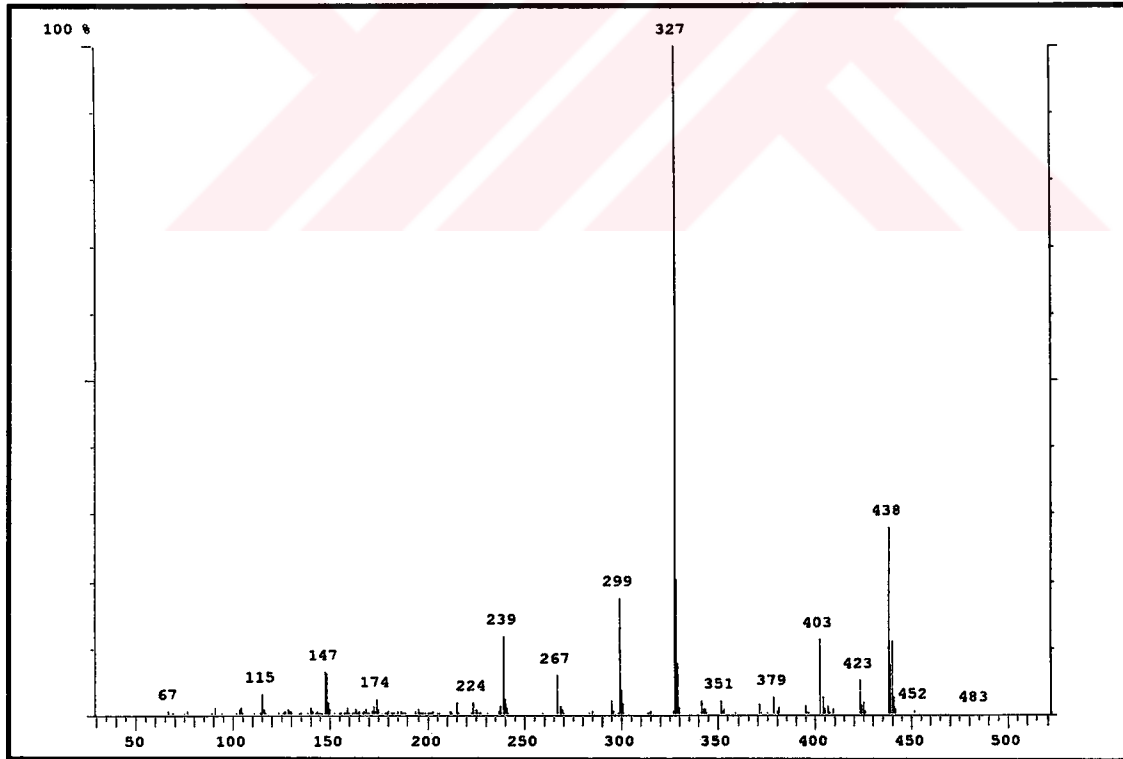
Tablo 3.2. Bileşik VIIb için geometrik parametreler

<i>Bağ Uzunlukları (Å)</i>		<i>Bağ Açıları (derece)</i>	
S1-C1	1.745(5)	C1-S1-C2	91.85
S1-C2	1.754 (5)	C2-N1-C8	120.59
N1-C2	1.387 (6)	C2-N1-C16	116.87
N1-C8	1.481 (6)	C8-N1-C16	122.53
N1-C16	1.367 (6)	C2-N2-C3	117.23
N2-C2	1.267 (6)	C6-O3-C7	115.39
N2-C3	1.428 (6)	C13-O4-C15	116.93
O1-C16	1.208 (7)	S1-C1-C16	110.26
O2-C6	1.205 (8)	S1-C2-N1	110.70
O3-C6	1.333 (8)	S1-C2-N2	121.98
O3-C7	1.457 (8)	N1-C2-N2	127.31
O4-C13	1.380 (7)	N2-C3-C4	110.95
O4-C15	1.441 (5)	N2-C3-C5	121.16
C1-C16	1.491 (7)	C4-C3-C5	127.81
C3-C4	1.497 (7)	C3-C5-C6	124.94
C3-C5	1.332 (7)	C3-C5-C8	124.01
C5-C6	1.487 (7)	C6-C5-C8	111.04
C5-C8	1.516 (6)	O2-C6-O3	123.28
C8-C9	1.533 (5)	O2-C6-C5	123.00
C9-C10	1.369 (8)	O3-C6-C5	113.70
C9-C14	1.377 (7)	N1-C8-C5	108.99
C10-C11	1.389 (6)	N1-C8-C9	109.82
C11-C12	1.381 (8)	C5-C8-C9	109.92
C12-C13	1.354 (9)	C8-C9-C10	120.67
C13-14	1.403 (5)	C8-C9-C14	120.04
C18-19	1.401 (7)	C10-C9-C14	119.30
C18-C23	1.383 (6)	C9-C10-C11	120.53
C19-C20	1.377 (8)	C10-C11-C12	119.78
C20-C21	1.372 (7)	C11-C12-C13	120.21
C21-C22	1.382 (7)	O4-C13-C12	125.94
C21-C24	1.519 (8)	O4-C13-C14	114.14
C22-C23	1.389 (7)	C12-C13-C14	119.92
		C9-C14-C13	120.20
		N1-C16-C1	126.45
		O1-C16-C1	126.45
		C19-C20-C21	121.84
		C20-C21-C22	117.77
		C20-C21-C24	121.47
		C22-C21-C24	120.76
		C21-C22-C23	121.35
		C18-C23-C22	120.79

Kütle spektroskopisi çalışmalarında EI (Elektron İyonizasyon) tekniği uygulanmıştır. Kütle spektrumu alınan bileşiklerde, farklı bağıllıkta görülen moleküler iyon (M^+) pikleri bileşiklerin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Temel pik genelde (*IIa*, *IIb* ve *VIa-VIc* hariç) moleküler iyondan C_6H_5R radikalinin ayrılması ile oluşmaktadır. Bileşik *IIa* ve *IIb*'de temel pik OH radikalinin ayrılması ile oluşurken (*Şekil 3.11.*), bileşik *VIa-VIc*'de moleküler iyon piki temel piktir. Spektrumlarda tetrahidropirimidin halkasına özgü $[M-CH_3]^+$, $[M-OCH_3]^+$, $[M-CO_2CO_3]^+$ iyonlarına ait pikler de farklı bağıllıklarda görülmektedir (101) (*Şekil 3.12.*).

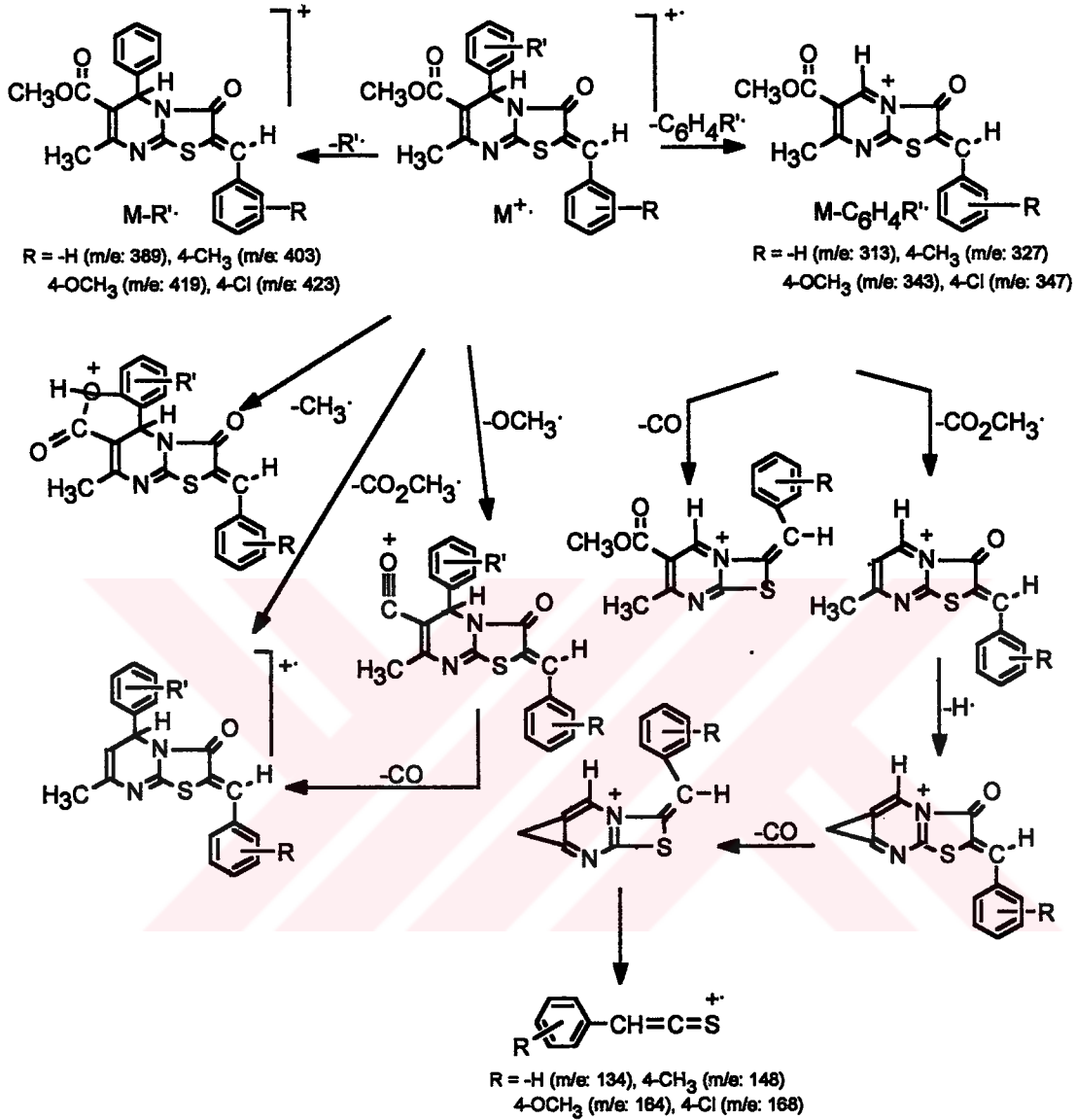


Şekil 3.11. Bileşik *IIa* ve *IIb*'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu_ munda temel pikin oluşumunu gösteren parçalanma şeması



Şekil 3.12. Bileşik *IVb*'nin elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumu

Bileşiklerin kütle spektrumlarında gözlenen başlıca iyonların muhtemel oluşumları aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 3.13.**):

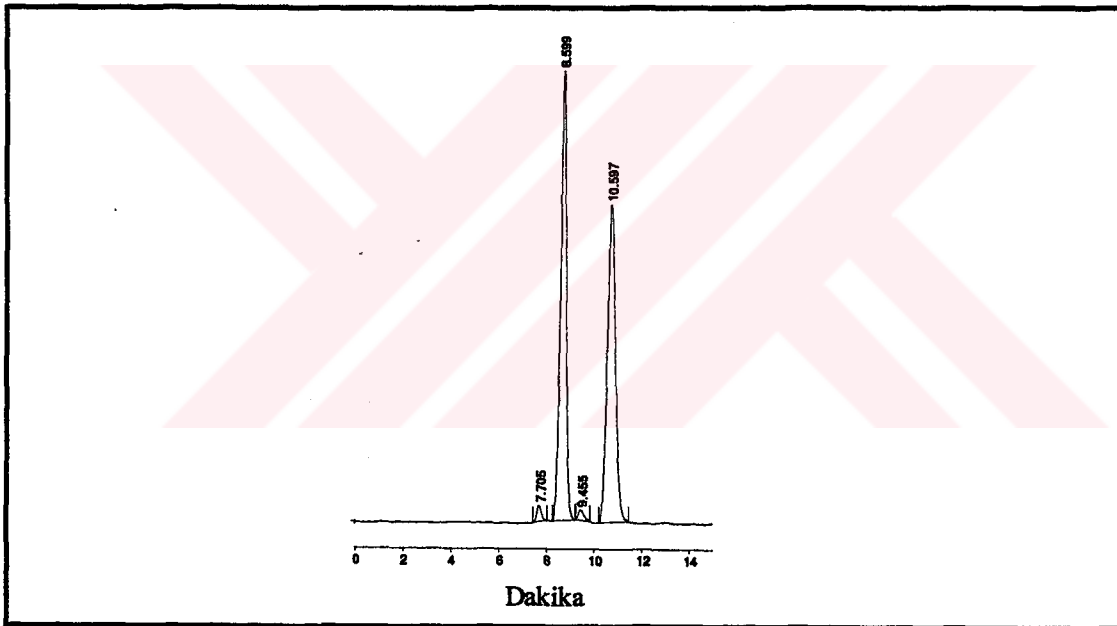


Şekil 3.13. 2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidinlerin (**1a-IXd**) elektron iyonizasyonu (EI) tekniği ile alınan kütle spektrumlarında gözlenen başlıca iyonların muhtemel oluşumlarını gösteren parçalanma şeması

Bu spektral bulguların yanısıra, eleman analizi sonuçları da bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır.

3.3. ENANSİYOMER AYIRIM ÇALIŞMALARI

Sentezlenen bileşikler 5 numaralı konumdaki asimetric merkez nedeniyle rasemat halinde bulunmaktadır. Bilindiği gibi kiral ilaçların enansiyomerlerinin biyolojik sistemlerde farklı davranması nedeniyle, ilaç araştırmalarında enansiyomerlerin incelenmesinin özel bir anlamı vardır. Bu amaçla sentezlenen bileşiklerin analitik olarak enansiyomerlerine ayrılması düşünülmüştür. Bileşikler enansiyomer ayırımı sağlayacak düzeyde asidik veya bazik merkezler taşımadığı için optik olarak saf enansiyomerlerine ayırımı klasik diastereomerik tuz oluşturma yöntemi kullanılamamıştır. Literatürde Biginelli bileşiklerinin enansiyomerlerine ayırımı kiral türevlendirme ajanları kullanılarak kromatografik yöntemlerle kolaylıkla ayrılabilen diastereomerlerin oluşumu esasına dayanan yöntemler bildirilmiştir (11,51,99). Bileşiklerin kromatografik yöntemlerle enansiyomerlerine ayırımı bir diğer yaklaşım ise kiral kromatografi sistemlerinin kullanılmasıdır (155). Bu yöntemde kiral mobil faz kullanılarak kiral olmayan stasyonere faz üzerinde veya kiral olmayan mobil faz kullanılarak kiral stasyonere faz üzerinde ayırım yapılabilmektedir. Olanaklarımızın sınırlı olması nedeniyle sentezi yapılan bileşiklerden sadece bir tanesi (*IXa*) *Chiralcel OD* -Selüloz tris(3,5-dimetilfenilkarbammat)- adı ile bilinen ticari olarak mevcut bir kiral kolon kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile enansiyomerlerine ayrılmıştır (*Şekil 3.14*).



Şekil 3.14. Rasemik bileşik *IXa*'nın HPLC ile enansiyomerlerine ayırımı.

Kolon: *Chiralcel OD* (25 cm x 4.6 mm iç çap); Mobil faz: n-Heksan:i-propanol (85:15 v/v); Akış hızı: 0.5 ml/dak.; Dedeksiyon: UV dedektör 320 nm.

3.4. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

3.4.1. Kalsiyum Antagonist Aktivite Tayin Yöntemleri

Bir molekülün muhtemel kalsiyum antagonist etkisinin belirlenmesinde primer tarama testi olarak K^+ -depolarizasyonu ile kasılmış düz kas preparatlarının kullanılması

önerilmektedir. Bu yöntemde voltaj bağımlı kanallar (VOC) seçici olarak açılarak ekstraselüler Ca^{+2} stoplazma içine girer. Kalsiyum antagonisti olduğu düşünülen tüm bileşikler K^{+} -depolarizasyonunun kasılma yapıcı etkisini inhibe ederler (156).

Primer tarama testinin uygulanmasında iki deneysel yöntem benimsenmektedir. Birinci yöntemde test edilen bileşiğin kümülatif konsantrasyonlardaki gevşetici etkileri 1 mM Ca^{+2} ile kasılma sağlanmış preparatlarda saptanır (157). Konsantrasyon cevap eğrisinin sonunda tam bir gevşeme sağlandığından emin olmak için 300 mM papaverin ilave edilir. Bileşiğin potensi, ölçülen maksimum gevşemenin % 50 sini oluşturan bileşik konsantrasyonunun negatif logaritması hesaplanarak elde edilir.

Alternatif bir yöntem ise, K^{+} ile depolarize edilmiş preparatlarda test maddesini içeren düşük konsantrasyondaki Ca^{+2} çözeltisi ile dokuyu maruz bırakmadan önce ve sonra değişen zaman aralıklarında (20-40 dakika) Ca^{+2} karşı konsantrasyon-cevap eğrilerini oluşturmaktır (156).

Bileşiğin hangi yörelerde etkili olduğunu değerlendirmede indirekt yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerde VOC kanallarını (K^{+} -depolarizasyonu), reseptöre bağımlı kanalları (ROC) veya diğer mobilize intraselüler (plazmalemmanın iç kısmında, sarkoplazmik retikulumda) Ca^{+2} iyonlarını aktive eden farklı spazmojenlerin özelliklerinden yararlanılır (156).

Yeni bir kalsiyum antagonistinin farmakolojik profili bu bileşiğin radyoligand (dihidropiridin) bağlanma, biyolojik membranlardan radyoaktif kalsiyum akışı, kalp ve damar düz kaslarındaki elektrofizyolojik parametreler ve in vivo kardiyovasküler preparatlar üzerindeki etkileri incelenerek tanımlanabilmektedir (156).

Kalsiyum antagonist etki tayininde Ca^{+2} veya K^{+} ile kasılma sağlanmış düz kas preparatlarının yanısıra baryum klorür ile uyarılmış sıçan ileumu da kullanılabilir (158-163). Bizim çalışmamızda, kalsiyum antagonist etki tayini için düz kas preparatı olarak izole sıçan ileumu kullanılmış ve kasılmalar baryum klorür ile oluşturulmuştur. Sonuçlar baryum klorür ile oluşturulan kasılmaların % maksimum gevşemesi üzerinden değerlendirilmiş ve nikardipin ile karşılaştırılmıştır.

3.4.2. Antiinflamatuvar Aktivite Tayin Yöntemleri

Araştırmacılar analjezik ve antiinflamatuvar bileşiklerin etkilerini araştırmada kullanılabilecek yöntem arayışlarına girdiklerinde çok geniş araştırma olanakları sağlayan deney modellerinin tasarımına da ışık tutmuşlardır. Yalnızca analjezik etkiyi tayin eden yöntemlerden antiinflamatuvar etki tayin yöntemlerine doğru geçiş aşamasında önce her iki etkinin de beraber araştırılabileceği kombine yöntemler denenmiş, daha sonraları ise tamamen bağımsız inflamasyon modelleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Geçiş modellerini iyi yansıtan iki modelden biri çeşitli kimyasal bileşiklerin sıçanların ayak tabanlarında inflamatuvar cevap oluşturmaya dayanan pençe ödemi yöntemidir (164-166). Pençenin plantar (iç) yüzüne enjekte edilen kimyasal bileşiklerin ağrı yapıcı etkisi ayağa basınç uygulayarak tespit edilirken, inflamatuvar etki pençenin kesilerek ağırlığının (165) veya civalı galvanometre kullanılarak ödem hacminin tayini ile yapılmıştır (167). Diğer yöntemde ise intraperitoneal bradikinin verilen farelerde ağrı yapıcı etki abdominal bölgede belirgin kontraksiyonla tanımlanan kıvrınma izlenerek, inflamatuvar etki ise intravenöz olarak

uygulanan ve plazma proteinlerine bağlanma özelliğine sahip boya maddesinin inflamasyon alanında birikme miktarının ölçülmesi ile belirlenmiştir (168).

Kobay ve sıçanların sırt ve yanak bölgelerine hava enjeksiyonu yapmak suretiyle oluşturulan hava keseleri içine çeşitli inflamatuvar bileşiklerin uygulanmasıyla deneysel inflamasyon oluşturulması ve bu bileşiklerin mikrosirkülasyonu meydana getiren damarların endoteli ve düz kas dokusu üzerine olan etkilerinin incelenmesi de oldukça yaygın kullanılan bir modeldir (169). Benzer model farelerde de başarıyla uygulanmıştır (170).

Çalışmalarımızın antiinflamatuvar etki tayini kısmında sentezi yapılan bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri günümüzde antiinflamatuvar etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir deneysel inflamasyon modeli olan “farelerde karagenin ile oluşturulan arka pençe ödemi testi” ile incelenmiş ve sonuçlar aspirin ve indometasin standart alınarak değerlendirilmiştir. Bu test, kolaylık, hassasiyet ve çabuk sonuç alınması gibi avantajları nedeniyle literatürde antiinflamatuvar etki tarama çalışmalarında tercih edilen bir yöntemdir. Pençenin çok küçük hacimde olması nedeniyle inflamatuvar ajanın kullanılan dozunun homojen uygulanamaması ve inflamasyon ölçümünde güçlükler ile karşılaşılması gibi dezavantajları vardır. Bu dezavantajlar da deneyimli eleman kullanılarak ortadan kaldırılmıştır.

Ayak ödemi oluşturulmasında en çok kullanılan inflamatuvar bileşikler, bira mayası, formalin, dekstran, yumurta albumini, histamin, bradikinin ve karagenindir (167,168,171). Bu tür testlerde klinikte kullanılan bütün antiromatizmal ilaçların karagenin ile oluşturulan inflamasyonu inhibe etmeleri nedeniyle inflamasyon bileşiği olarak genellikle karagenin tercih edilmektedir. Antiinflamatuvar ilaçların etkilerini araştırmak için kullanılan diğer ödem yapıcı bileşiklerle karşılaştırıldığında karageninin bildirilen pek çok avantajı vardır. Bu avantajlar, ilaçların toksik olmayan- tek doz uygulamalarında karagenine etkili olabilmeleri, karageninin uygulandığı bölgede lokal inflamatuvar uyarıya sebep olması ve sistemik etki meydana getirmemesi, meydana gelen cevabın antijenik olmaması ve tek doz sübkütan karagenin enjeksiyonu ile inflamatuvar cevap oluşturabilmesi olarak sayılabilir.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

4.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullandığımız nonsübstitüe, 2-nitro-, 3-nitro-, 2-kloro-, 3-kloro-, 4-kloro-, 2-metoksi-, 3-metoksi-, 4-metoksi-, 2-metil-, 3-metil-, 4-metilbenzaldehit, kloroasetik asit ve tiyoüre Merck firmasının ürünüdür.

4.1.2. Sentez Yöntemleri

6-Metil-4-(fenil/sübstitüe fenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esterleri (I-IX) (8,9)

75 mmol metil asetoasetat, 50 mmol tiyoüre ve 50 mmol benzaldehit veya sübstitüe benzaldehit 20 ml absöü etanol içinde çözülür. Üzerine 7 damla derişik hidroklorik asit ilave edildikten sonra su banyosunda geri çeviren soğutucu altında reaksiyon tamamlanmaya kadar ısıtılır. Oluşan kristalize çökelti süzülüp % 50 lik etanol ile yıkandıktan sonra uygun bir çözücünden kristallendirilerek saflaştırılır.

2-(Benziliden/sübstitüe benziliden)-5-(fenil/sübstitüe fenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esterleri (Ia-IXd) (149)

4 mmol 4-(fenil/sübstitüe fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyon, 4 mmol benzaldehit veya sübstitüe benzaldehit, 4 mmol kloroasetik asit, 4 mmol sodyum asetat, 6 ml asetik anhidrit ve 8 ml asetik asit ilavesinden sonra geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya dökülür. Oluşan çökelek süzülüp bol su ve %10 luk NaHCO₃ ile yıkandıktan sonra uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılır.

4.1.2.1. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerimizin erime dereceleri Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

4.1.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal :

Plaklar : Çalışmalarımızda Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile 0.3 mm kalınlıkta kaplanmış, 120 °C de 20 dakika aktive edilmiş cam plaklar kullanılmıştır.

Solvan Sistemleri : Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde tarafımızdan geliştirilen aşağıdaki solvan sistemleri kullanılmıştır.

- S-1 : Benzen-aseton-asetik asit (60:35:5)
- S-2 : Benzen-metanol (90:10)
- S-3 : n-Heksan-etil asetat (75:25)

S-4 : Benzen-etil asetat (100:20)
S-5 : n-Heksan-aseton (90:10)

Yöntem :

Sürüklenme Şartları : Kromatografi küvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek küvetlerin doygunlukları sağlanmıştır.

Adsorban kaplı plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R_f değerleri 20 °C de 10 cm lik sürüklenme sağlandıktan sonra tayin edilmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi : Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve aşağıda verilen belirteçlerden yararlanılmıştır :

İyot Buharı (151)

İyot buharı ile doyurulmuş kapalı bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharı ile teması sağlanır.

Dragendorff Belirteci (152)

Çözelti I : 0.86 g bizmut bazik nitratın 10 ml asetik asit ve 40 ml sudaki çözeltisi.
Çözelti II : 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi.
Stok çözelti : Çözelti I ve II nin eşit hacimdeki karışımı.
Püskürtme çözeltisi : 1 ml stok çözelti üzerine, 2 ml asetik asit ve 10 ml su eklenip hemen püskürtülür.

Alkali Potasyum Permanganat (153)

Çözelti I : Potasyum permanganatın sudaki % 1 lik çözeltisi.
Çözelti II : Sodyum karbonatın sudaki % 5 lik çözeltisi.
Püskürtme çözeltisi : Çözelti I ve II kullanılmadan önce eşit hacimde karıştırılarak püskürtülür

4.1.3. Spektrometrik Kontroller

4.1.3.1. UV Spektrumları

Bileşiklerin UV spektrumları metanoldeki yaklaşık 5×10^{-5} M çözeltilerinden 1 cm lik kuvars küvetlerde, Shimadzu UV-160A UV-Visible spektrofotometresinde alınmıştır.

4.1.3.2. IR Spektrumları

Spektrumlar potasyum bromür ile $10t/cm^2$ basınçta hazırlanan yaklaşık % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak Perkin Elmer FT-IR Spectrometer 1720 X spektrofotometresinde alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

4.1.3.3. ¹H-NMR Spektrumları

Spektrumlar bileşiklerin kloroform-d (Merck)'deki yaklaşık %10 luk çözeltileri ile Bruker AC 80 ve 200 MHz FT NMR spektrometresinde alınıp, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

4.1.3.4. ¹³C-NMR Spektrumları

Bileşik Ic'nin kloroform-d (Merck)'deki çözeltisi ile Bruker AC 50 MHz NMR spektrometresinde alınıp, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

4.1.3.5. Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları Regensburg Üniversitât, Institut für Pharmazie, Regensburg-Almanya'da VG Analytical 70-250S kütle spektrometresinde ve Westfälische Wilhelms Üniversitât, Institut für Pharmazeutische Chemie, Münster-Almanya'da Finnigan MAT GCQ kütle spektrometresinde Elektron İyonizasyon (EI, 70Ev) yöntemi uygulanarak alınmıştır.

4.1.4. Eleman Analizleri

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu Enstrümental Analiz Laboratuvarında ve Westfälische Wilhelms Üniversitât, Institut für Pharmazeutische Chemie, Münster-Almanya'da yaptırılmıştır.

4.1.5. X-Işınları Kristalografisi Analizi

Bileşik VIIb'nin X-ışınları kristalografi çalışması Siemens-P3 four circle difraktometresinde yapılmış; kristal çözümü ve arıtımında sırasıyla SHELXS-86 ve SHELXS-93 programları kullanılmıştır.

4.1.6. HPLC Analizleri

Bileşik IXa'nın enansiyomer ayırım çalışmalarında Spectra SYSTEM P1500 pompa ve Spectra SYSTEM UV1000 değişken dalga boylu UV dedektörden oluşan Spectra Physics - Thermo Separation Product- yüksek basınçlı sıvı kromatografisi cihazı kullanılmıştır.

4.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

4.2.1. KALSİYUM ANTAGONİST ETKİ TAYİNİ

4.2.1.1. Materyal

Çalışmamızda sentezini yaptığımız bileşiklerden dokuz tanesinin izole sıçan ileumu üzerindeki kalsiyum antagonist etkileri incelenmiştir. 200-250 gram ağırlığındaki her iki cinsten albino sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde "FDT₁₀-A izometric transducer ve "MAY TDA95 Transducer Data Acquisition" sistem kullanılmıştır.

Organ banyosunda kullanılan Tyrode çözeltisi, 1000 ml distile suda 136.87 mmol NaCl, 2.68 mmol KCl, 1.80 mmol CaCl₂, 0.81 mmol MgSO₄, 4.16 mmol NaH₂PO₄.2H₂O, 11.9 mmol NaHCO₃ ve 11.1 mmol glukoz içermektedir.

4.2.1.2. Yöntem

Bir gece aç bırakılan sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra ileum (terminal kısımdan 10-15 cm) çıkarılır ve 1.5-2 cm uzunluğundaki segmentler içinde Tyrode çözeltisi bulunan 10 ml lik organ banyosunda asılır. Banyo 37°C ye ayarlandıktan sonra % 95 O₂ + % 5 CO₂ karışımı ile gazlandırılır. 2 g gerilim uygulanan preparatlar 1 saat süreyle 15 dakikada bir yıkanarak dengeye gelmesi sağlanır. İzometrik transducer (FDT₁₀-A) ve MAY TDA95 Transducer Data Acquisition sistemi kullanılarak ölçümler yapılır.

Antagonist etkiyi test etmek için 4×10^{-3} M konsantrasyonda baryum klorür ile kasılma oluşturulur. Baryum klorüre ait kasılmaların şiddeti sabitleşinceye kadar bu uygulama sürdürülür. Test edilecek bileşikler 10^{-7} - 10^{-3} M konsantrasyonları arasında, her bir konsantrasyonda beş dakika maruz kalacak şekilde, baryum klorür ile kasılma oluşturulmuş doku üzerine ilave edilir. Her bir preparat için bir madde uygulanır. Sonuçlar baryum klorür ile oluşan kasılmanın % maksimum gevşemesi üzerinden değerlendirilir.

Bileşiklerin dimetilsülfoksitte çözülmesi nedeniyle kontrol BaCl₂ cevapları da 0.1 ml dimetilsülfoksit ile inkübe edildikten sonra alınmıştır.

4.2.2. ANTİİNFLAMATUVAR ETKİ TAYİNİ

4.2.2.1. Materyal

Çalışmamızda sentezini yaptığımız tüm bileşiklerin karageninle oluşturulan pençe ödemi testi ile antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir. Deneyde kullanılan 20-25 g ağırlığındaki erkek ve dişi albino fareler deneyden en az iki gün önce laboratuvara getirilmiş ve standart pellet diyeti ile beslenerek çevre şartlarına alışmaları sağlanmıştır. Deneyden bir gün önce yiyecek kesilerek sadece su verilmiştir.

Farelerin arka pençe ödemini ölçmek için Peacock Dial Thickness Gauge mikrometre_ si kullanılmıştır.

Bileşiklerin suda çözünürlükleri az olduğu için, her bir bileşik 100 mg/kg dozda % 0.5 karboksimetilselüloz çözeltisi içerisinde süspande edildikten sonra hayvanlara gastrik lavaj

aracılığı ile oral yoldan verilmiştir. Kontrol gruplarına ise vehikül olarak sadece karboksimetilselüloz verilmiştir.

4.2.2.2. Yöntem

Bileşiklerin oral olarak uygulanmasından 1 saat sonra 0.01 ml % 2 lik karagenin çözeltisi farenin arka pençesinin plantar (iç) yüzüne subkütan olarak enjekte edilir. Bu esnada ve enjeksiyondan 2 saat sonra ödemdeki inhibisyon miktarı mikrometre ile ölçülür. İlaçların % inhibisyon değerleri şu formüle göre hesaplanır:

$$\% \text{ İnhibisyon (} = \% \text{ Antiinflamatuvar Etki) = [(n-n')/n] \times 100$$

n = Kontrol hayvanlarının pençelerindeki ödem farkı

n' = İlaçlı hayvanların pençelerindeki ödem farkı.

Referans madde olarak aspirin (100 mg/kg) ve indometasin (100 mg/kg) kullanılmıştır. Gruplardaki denek sayısı 6'dır.

4.2.2.3. ED₅₀ Çalışması

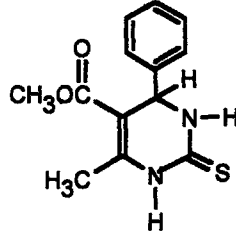
Antiinflamatuvar etki testinde ön deneyler için seçilen 100 mg/kg dozunda sonuç alınmasından sonra, kontrol grubuna göre % inhibisyon değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunan bileşiklerin dozu yarıya indirilerek 50 ve 25 mg/kg dozlarda da çalışılmıştır. Sonuçlar Litchfield-Wilcoxon yöntemine göre değerlendirilerek ED₅₀ değerleri bulunmuştur.

Deneylerin sonuçları, ortalama ± standart hata olarak verilmiş olup, ortalamalar arası farkın istatistiksel anlamlılık dereceleri Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

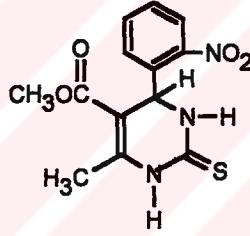
5.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

6-Metil-4-fenil-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (I)



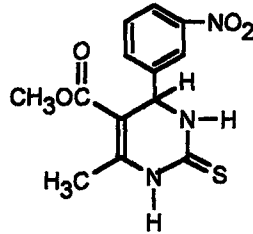
3.80 g (50 mmol) tiyoüre, 5.40 g (50 mmol) benzaldehit (% 98) ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. E.d. 221-2°C (Lit 8: E.d. 224-5°C).

6-Metil-4-(2-nitrofenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (II)



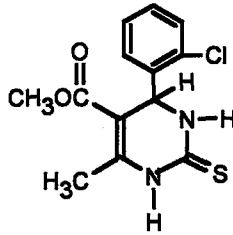
3.80 g (50 mmol) tiyoüre, 7.55 g (50 mmol) 2-nitrobenzaldehyt ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. E.d. 202-4°C (Lit 9: E.d. 209-10°C).

6-Metil-4-(3-nitrofenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (III)



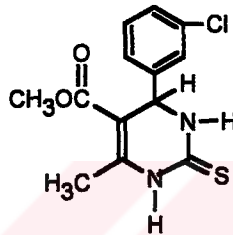
3.80 g (50 mmol) tiyoüre, 7.55 g (50 mmol) 3-nitrobenzaldehyt ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. E.d. 243-5°C (Lit 9: E.d. 246-7°C).

6-Metil-4-(2-klorofenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (IV)



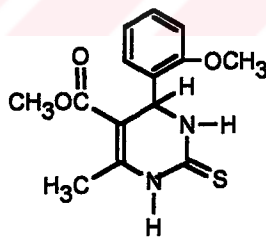
3.80 g (50 mmol) tiyoüre, 7.20 g (50 mmol) 2-klorobenzaldehit (% 98) ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. E.d. 172-3°C (Lit 8: E.d. 176-7°C).

6-Metil-4-(3-klorofenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (V)



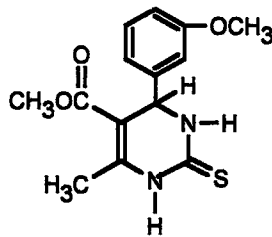
3.80 g (50 mmol) tiyoüre, 7.20 g (50 mmol) 3-klorobenzaldehit (% 98) ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. E.d. 244-5°C (Lit 8: E.d. 240-1°C).

6-Metil-4-(2-metoksifenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (VI)



3.80 g (50 mmol) tiyoüre, 7.02 g (50 mmol) 2-metoksibenzaldehit ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. E.d. 248-9°C (Lit 8: E.d. 246-7°C).

6-Metil-4-(3-metoksifenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (VII)



3.80 g (50 mmol) tiyoüre, 7.00 g (50 mmol) 3-metoksibenzaldehit (% 97) ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 6.30 g (% 43.01).

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 206-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen, kloroform ve eterde çözünmez. N,N-Dimetilformamidde soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.82, 0.65 ve 0.41 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} 306.0 (log ϵ : 4.31) ve 221.8 nm de (log ϵ : 4.39) dir.

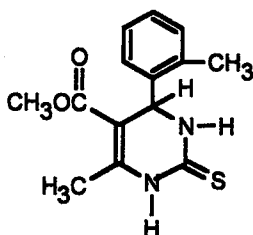
IR spektrumunda 3184 (NH gerilim), 1663 (C=O gerilim), 1573, 1490, 1456 (C=C gerilim), 1347, 1285, 1271 (C-O ve C-N gerilim), 1196 (C=S gerilim), 761 ve 658 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 80 MHz) δ 2.30 (3H; s; -CH₃), 3.60 (3H; s; -OCH₃), 3.80 (3H; s; -C₆H₄-OCH₃), 5.20 (1H; d; J : 3.68 Hz; H-4), 6.60-7.40 (4H; m; fenil halkası protonları), 9.60 (1H; s; N₁-H) ve 10.30 ppm de (1H; s; N₃-H) pikler görülür.

Analiz :C₁₄H₁₆N₂O₃S için M.A. 292.35

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	57.52	5.52	9.58
Bulunan :	57.84	5.88	9.48

6-Metil-4-(2-metilfenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (VIII)



3.80 g (50 mmol) tiyotüre, 6.10 g (50 mmol) 2-metilbenzaldehit (% 98) ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 7.20 g (% 52.11).

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 105-6°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen, kloroform ve eterde çözünmez. N,N-Dimetilformamidde soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.86, 0.59 ve 0.46 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 306.2 (log ϵ : 4.22) ve 219.8 nm de (log ϵ : 4.36) dir.

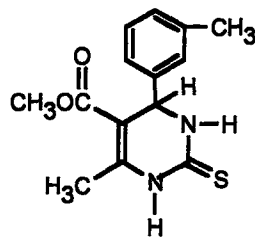
IR spektrumunda 3178 (NH gerilim), 1661 (C=O gerilim), 1588, 1470 (C=C gerilim), 1319, 1280 (C-O ve C-N gerilim), 1187 (C=S gerilim) ve 753 cm⁻¹ de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.35 (3H; s; -CH₃), 2.45 (3H; s; 3H; s; -C₆H₄-CH₃), 3.50 (3H; s; -OCH₃), 5.40 (1H; s; H-4), 7.10-7.20 (4H; m; fenil halkası protonları), 9.50 (1H; s; N₁-H) ve 10.25 ppm de (1H; s; N₃-H) pikler görülür.

Analiz : C₁₄H₁₆N₂O₂S için M.A. 276.35

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.85	5.84	10.14
Bulunan :	61.25	6.19	10.51

6-Metil-4-(3-metilfenil)-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asit metil esteri (IX)



3.80 g (50 mmol) tiyotüre, 6.20 g (50 mmol) 3-metilbenzaldehit (% 97) ve 8.70 g (75 mmol) metil asetoasetatdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 6.75 g (% 48.85).

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 250-1°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen, kloroform ve eterde çözünmez. N,N-Dimetilformamidde soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.82, 0.65 ve 0.47 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} MeOH 305.2 (log ϵ : 4.28) ve 219.8 nm de (log ϵ : 4.38) dir.

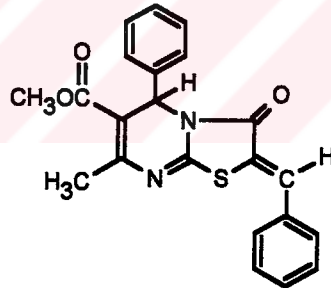
IR spektrumunda 3181 (NH gerilim), 1668 (C=O gerilim), 1576, 1466 (C=C gerilim), 1346, 1286 (C-O ve C-N gerilim), 1193 (C=S gerilim), 759 ve 654 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.20 (6H; s; $-CH_3$ ve $-C_6H_4-CH_3$), 3.50 (3H; s; $-OCH_3$), 5.10 (1H; s; H-4), 6.90-7.20 (4H; m; fenil halkası protonları), 9.45 (1H; s; N_1-H) ve 10.15 ppm de (1H; s; N_3-H) pikler görülür.

Analiz : $C_{14}H_{16}N_2O_2S$ için M.A. 276.35

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.85	5.84	10.14
Bulunan :	60.88	5.59	9.99

2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (Ia)



1.05 g (4 mmol) *I*, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kloroform : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.95 g (% 60.58).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 164-5°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.70 ve 0.33 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 376.5 (log ϵ : 4.52) ve 224.0 nm de (log ϵ : 4.51) dir.

IR spektrumunda 1707 (C=O gerilim), 1615 (C=N gerilim), 1548, 1431 (C=C gerilim), 1385, 1231, 1162, 1079 (C-O ve C-N gerilim), 766 ve 703 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

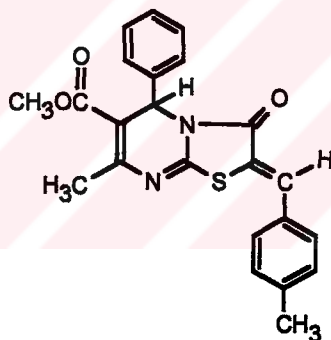
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.70 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 6.20 (1H; s; H-5), 7.20-7.50 (10H; m; fenil halkası protonları) ve 7.75 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 393, 392, 391, 390 (% 50.49, M^+), 375, 359, 331, 314, 313 (% 100, temel pik), 285, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ için M.A. 390.46

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	67.68	4.65	7.17
Bulunan :	67.61	4.63	7.21

2-(4-Metilbenziliden)-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (Ib)



1.05 g (4 mmol) *I*, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.96 g (% 59.61).

Turuncu renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 210-1°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.72 ve 0.34 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 383.0 (log ϵ : 4.57) ve 223.5 nm de (log ϵ : 4.51) dir.

IR spektrumunda 1711, 1693 (C=O gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1559, 1433 (C=C gerilim), 1385, 1331, 1237, 1166 (C-O ve C-N gerilim), 834 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 807 ve 695 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

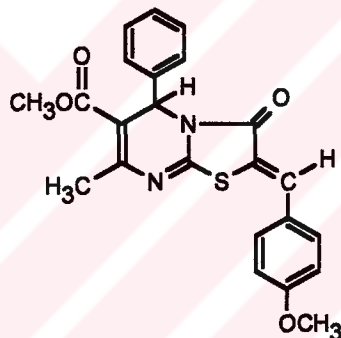
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.55 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 6.20 (1H; s; H-5), 7.20-7.50 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 407, 406, 405, 404 (% 46.55, M⁺), 389, 373, 345, 328, 327 (% 100, temel pik), 299, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₂₀N₂O₃S için M.A. 404.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	68.30	4.98	6.93
Bulunan :	68.16	4.99	7.01

2-(4-Metoksibenziliden)-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazol[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (Ic)



1.05 g (4 mmol) *I*, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.82 g (% 49.05).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 179-80°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.54 ve 0.18 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} 394.5 (log ϵ : 4.56) ve 207.0 nm de (log ϵ : 4.43) dir.

IR spektrumunda 1715 (C=O gerilim), 1618 (C=N gerilim), 1594, 1551, 1433 (C=C gerilim), 1376, 1302, 1266, 1162 (C-O ve C-N gerilim), 826 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 760 ve 696 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

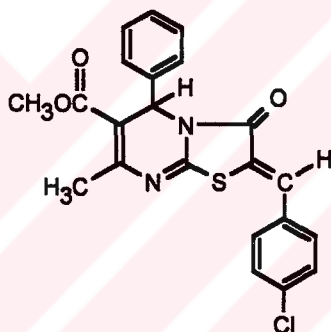
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.65 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 3.85 (3H; s; $=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$), 6.20 (1H; s; H-5), 6.95-7.50 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; $=\text{C-H}$) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 423, 422, 421, 420 (% 49.15, M^+), 405, 389, 361, 344, 343 (% 100, temel pik), 315, 283, 255 ve 164 de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ için M.A. 420.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	65.70	4.79	6.66
Bulunan :	65.64	4.70	6.68

2-(4-Klorobenziliden)-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (Id)



1.05 g (4 mmol) *I*, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanol : su karışımından kristal lendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.19 g (% 70.02).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 206-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.92, 0.71 ve 0.34 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} 378.5 (log ϵ : 4.45) ve 207.5 nm de (log ϵ : 4.32) dir.

IR spektrumunda 1710 (C=O gerilim), 1603 (C=N gerilim), 1574, 1490, 1432 (C=C gerilim), 1384, 1331, 1235, 1170, 1093 (C-O ve C-N gerilim), 834 (1,4-disübstitüe benzen

C-H deformasyon), 748 ve 698 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

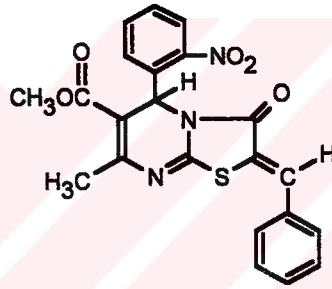
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.65 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 6.20 (1H; s; H-5), 7.20-7.50 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; $=\text{C-H}$) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 428, 427, 426, 425, 424 (% 48.75, M^+), 409, 393, 365, 349, 348, 347 (% 100, temel pik), 319, 287, 259 ve 168 de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ için M.A. 424.90

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.19	4.03	6.59
Bulunan :	61.93	4.09	6.48

2-Benziliden-5-(2-nitrofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IIa)



1.23 g (4 mmol) **II**, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.16 g (% 66.60).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 222-3°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.89, 0.57 ve 0.24 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} MeOH 379.0 (log ϵ : 4.41) ve 235.5 nm de (log ϵ : 4.25) dir.

IR spektrumunda 1704 (C=O gerilim), 1604 (C=N gerilim), 1548, 1431 (C=C gerilim), 1368, 1307, 1243, 1163, 1090 (C-O ve C-N gerilim), 762 ve 686 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen ve monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

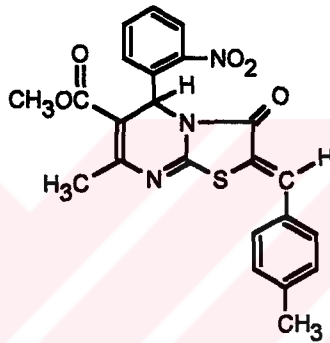
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; -CH₃), 3.60 (3H; s; -OCH₃), 7.10 (1H; s; H-5), 7.25-7.65 (8H; m; fenil halkası protonları), 7.75 (1H; s; =C-H) ve 7.90 ppm de (1H; d; *J*: 8.01 Hz; fenil halkası H-3) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 437, 436, 435 (% 27.00, M⁺), 418 (% 100, temel pik), 404, 389, 376, 313, 285, 254, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : C₂₂H₁₇N₃O₅S için M.A. 435.45

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.68	3.94	9.65
Bulunan :	60.60	3.71	9.65

2-(4-Metilbenziliden)-5-(2-nitrofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IIb)



1.23 g (4 mmol) II, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.20 g (% 66.74).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 219-20°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.90, 0.58 ve 0.25 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda ^{MeOH}λ_{maks} 384.5 (log ε : 4.34) ve 237.0 nm de (log ε : 4.23) dir.

IR spektrumunda 1716, 1698 (C=O gerilim), 1602 (C=N gerilim), 1557, 1533, 1435 (C=C gerilim), 1382, 1338, 1243, 1169, 1124 (C-O ve C-N gerilim), 831 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 763 cm⁻¹ de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

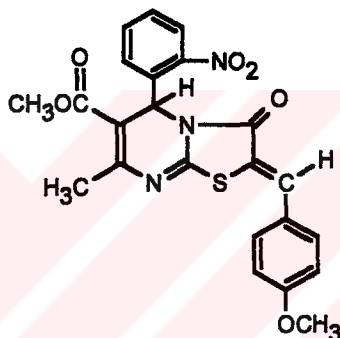
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.55 (3H; s; -CH₃), 3.60 (3H; s; -OCH₃), 7.10 (1H; s; H-5), 7.20-7.65 (7H; m; fenil halkası protonları), 7.75 (1H; s; =C-H) ve 7.90 ppm de (1H; d; J: 7.72 Hz; fenil halkası H-3) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 452, 451, 450, 449 (% 23.65, M⁺), 434, 432 (% 100, temel pik), 418, 403, 390, 327, 299, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₁₉N₃O₅S için M.A. 449.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	61.46	4.26	9.35
Bulunan :	61.42	4.09	9.37

**2-(4-Metoksibenziliden)-5-(2-nitrofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo-
[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IIc)**



1.23 g (4 mmol) **II**, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehyt (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.26 g (% 67.67).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 233-4°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözülür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.86, 0.42 ve 0.15 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH
UV spektrumunda λ_{maks} 346.0 (log ε : 4.11) ve 236.0 nm de (log ε : 4.10) dir.

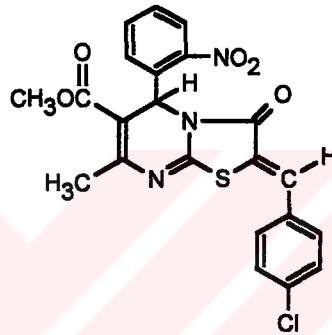
IR spektrumunda 1712, 1693 (C=O gerilim), 1596 (C=N gerilim), 1552, 1531, 1434 (C=C gerilim), 1338, 1319, 1267, 1242, 1165 (C-O ve C-N gerilim), 831 (1,4-disübtitüe benzen C-H deformasyon) ve 763 cm⁻¹ de (1,2-disübtitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.60 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 3.85 (3H; s; $=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$), 6.95 (2H; d; J : 8.66 Hz; benziliden H-2, H-6), 7.10 (1H; s; H-5), 7.25 (1H; s; fenil halkası H-5), 7.40 (2H; d; J : 8.85 Hz; benziliden H-3, H-5), 7.45-7.65 (2H; m; fenil halkası H-4, H-6), 7.70 (1H; s; $=\text{C}-\text{H}$) ve 7.90 ppm de (1H; d; J : 8.04 Hz; fenil halkası H-3) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ için M.A. 465.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	59.35	4.11	9.03
Bulunan :	59.22	3.96	9.06

2-(4-Klorobenziliden)-5-(2-nitrofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esterı (IIId)



1.23 g (4 mmol) **II**, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.21 g (% 64.38).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 205-6°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.91, 0.64 ve 0.25 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 381.5 (log ϵ : 4.37) ve 236.5 nm de (log ϵ : 4.24) dir.

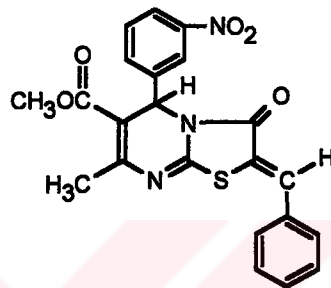
IR spektrumunda 1711 (C=O gerilim), 1611 (C=N gerilim), 1551, 1529, 1433 (C=C gerilim), 1389, 1377, 1343, 1307, 1234, 1163, 1089 (C-O ve C-N gerilim), 831 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 786 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen C-H defor_ masyon) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.60 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 7.10 (1H; s; H-5), 7.25-7.60 (7H; m; fenil halkası protonları), 7.60 (1H; s; $=\text{C-H}$) ve 7.90 (1H; d; J : 7.68 Hz; fenil halkası H-3) ppm de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ için M.A. 469.90

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	56.23	3.43	8.94
Bulunan :	56.18	3.44	8.86

2-Benziliden-5-(3-nitrofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IIIa)



1.23 g (4 mmol) **III**, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, tetrahidrofuran : n-heksan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.78 g (% 44.78).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. $187-8^\circ\text{C}$. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.56 ve 0.18 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 377.0 (log ϵ : 4.43) ve 213.0 nm de (log ϵ : 4.35) dir.

IR spektrumunda 1717, 1683 ($\text{C}=\text{O}$ gerilim), 1601 ($\text{C}=\text{N}$ gerilim), 1553, 1532, 1435 ($\text{C}=\text{C}$ gerilim), 1384, 1340, 1239, 1164 ($\text{C}-\text{O}$ ve $\text{C}-\text{N}$ gerilim), 770 ve 679 cm^{-1} de (monosüstitüe ve 1,3-disüstitüe benzen $\text{C}-\text{H}$ deformasyon) pikler görülür.

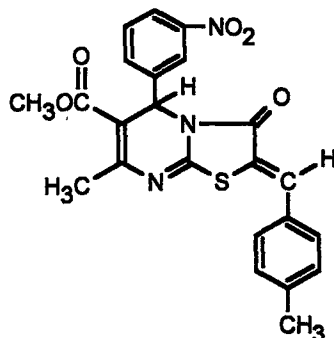
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.65 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 6.30 (1H; s; H-5) ve 7.40-8.30 ppm de (10H; m; fenil halkası protonları ve $=\text{C-H}$) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 436, 435 (% 10.92, M^+), 376, 314, 313 (% 100, temel pik), 285, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : C₂₂H₁₇N₃O₅S için M.A. 435.45

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.68	3.90	9.65
Bulunan :	60.69	3.96	9.47

2-(4-Metilbenziliden)-5-(3-nitrofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IIIb)



1.23 g (4 mmol) **III**, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, tetrahidrofuran : n-heksan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.98 g (% 54.51).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 211-2°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.92, 0.58 ve 0.21 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda ^{MeOH}λ_{maks} 383.0 (log ε : 4.25) ve 211.0 nm de (log ε : 4.15) dir.

IR spektrumunda 1713 (C=O gerilim), 1602 (C=N gerilim), 1534, 1430 (C=C gerilim), 1386, 1352, 1238, 1158, 1090 (C-O ve C-N gerilim), 812 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 780 ve 685 cm⁻¹ de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

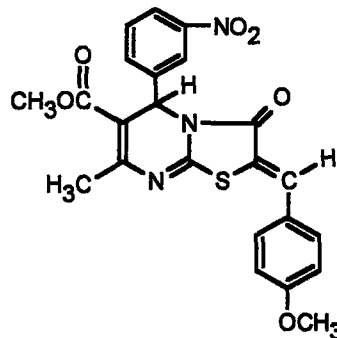
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.55 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 6.30 (1H; s; H-5) ve 7.20-8.30 ppm de (9H; m; fenil halkası protonları ve =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 452, 451, 450, 449 (% 39.99, M⁺), 434, 418, 390, 328, 327 (% 100, temel pik), 299, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₁₉N₃O₅S için M.A. 449.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	61.46	4.26	9.35
Bulunan :	61.49	4.31	9.25

2-(4-Metoksibenziliden)-5-(3-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IIIc)



1.23 g (4 mmol) **III**, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.94 g (% 50.27).

Kahverengi renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 206-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.96, 0.40 ve 0.13 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 397.0 (log ϵ : 4.25) ve 211.0 nm de (log ϵ : 4.05) dir.

IR spektrumunda 1708 (C=O gerilim), 1595 (C=N gerilim), 1532, 1430 (C=C gerilim), 1387, 1351, 1260, 1157 (C-O ve C-N gerilim), 835 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 770 ve 695 cm⁻¹ de (1,3-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

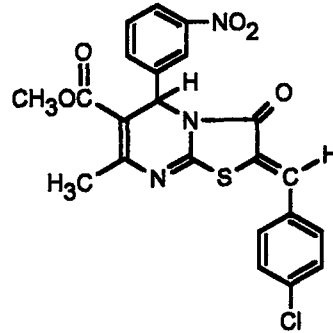
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 3.85 (3H; s; =CH-C₆H₄-OCH₃), 6.30 (1H; s; H-5), 7.00 (2H; d; J: 8.84 Hz; benziliden H-2 ve H-6), 7.45 (2H; d; J: 9.00 Hz; benziliden H-3 ve H-5) ve 7.50-8.30 ppm de (5H; m; fenil halkası protonları ve =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 468, 467, 466, 465 (% 41.75, M⁺), 450, 434, 406, 344, 343 (% 100, temel pik), 315, 283, 255 ve 164 de pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₁₉N₃O₆S için M.A. 465.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	59.35	4.11	9.03
Bulunan :	59.72	4.04	8.95

2-(4-Klorobenziliden)-5-(3-nitrofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (III_d)



1.23 g (4 mmol) **III**, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, tetrahidrofuran : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.11 g (% 59.21).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 204-5°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.58 ve 0.18 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 381.0 (log ϵ : 4.38) ve 211.0 nm de (log ϵ : 4.27) dir.

IR spektrumunda 1714 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim), 1534, 1492, 1430 (C=C gerilim), 1386, 1354, 1240, 1158 (C-O ve C-N gerilim), 826 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 745 ve 684 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

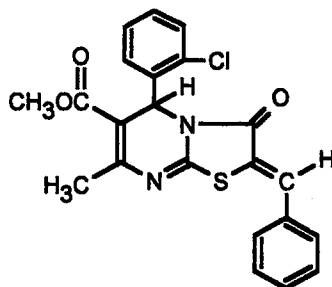
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.65 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 6.30 (1H; s; H-5) ve 7.30-8.30 ppm de (9H; m; fenil halkası protonları ve =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 473, 472, 471, 470, 469 (% 40.82, M^+), 454, 438, 410, 349, 348, 347 (% 100, temel pik), 319, 287, 259 ve 168 de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ için M.A. 469.90

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	56.23	3.43	8.94
Bulunan :	56.23	3.46	8.91

2-Benziliden-5-(2-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IVa)



1.19 g (4 mmol) *IV*, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.80 g (% 47.07).

Kahverengi renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 220-1°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.94, 0.62 ve 0.30 dur. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 377.5 (log ϵ : 4.41) ve 208.5 nm de (log ϵ : 4.35) dir.

IR spektrumunda 1708 (C=O gerilim), 1603 (C=N gerilim), 1545, 1431 (C=C gerilim), 1366, 1332, 1303, 1242, 1160 (C-O ve C-N gerilim), 769 ve 688 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen ve monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

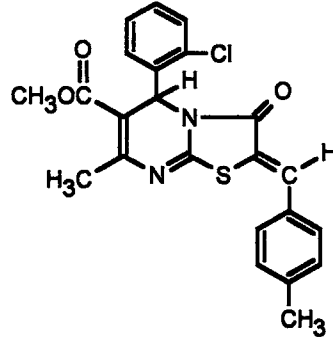
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 6.55 (1H; s; H-5), 7.15-7.50 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 428, 427, 426, 425, 424 (% 24.29, M^+), 409, 393, 389, 365, 314, 313 (% 100; temel pik), 285, 254, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : $C_{22}H_{17}ClN_2O_3S$ için M.A. 424.90

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.19	4.03	6.59
Bulunan :	62.13	4.32	6.39

2-(4-Metilbenziliden)-5-(2-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IVb)



1.19 g (4 mmol) *IV*, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.20 g (% 68.35).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 203-4°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.96, 0.64 ve 0.32 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 382.5 (log ϵ : 4.47) ve 209.5 nm de (log ϵ : 4.36) dir.

IR spektrumunda 1708, 1690 (C=O gerilim), 1598 (C=N gerilim), 1557, 1475, 1437 (C=C gerilim), 1392, 1350, 1331, 1236, 1167, 1119 (C-O ve C-N gerilim), 811 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 769 cm^{-1} de (1,2-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

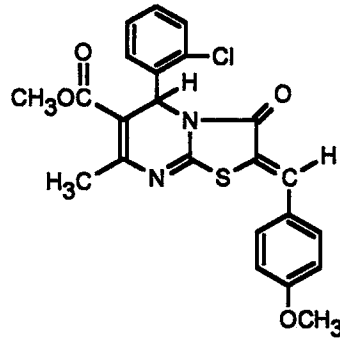
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.50 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 6.55 (1H; s; H-5), 7.15-7.50 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 441, 440, 439, 438 (% 28.01, M⁺), 423, 407, 403, 379, 328, 327 (% 100, temel pik), 299, 268, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₁₉ClN₂O₃S için M.A. 438.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.94	4.36	6.38
Bulunan :	62.99	4.62	6.22

2-(4-Metoksibenziliden)-5-(2-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IVc)



1.19 g (4 mmol) *IV*, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle sentez edilip, dioksan : sudan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.00 g (% 54.95).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 196-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.97, 0.47 ve 0.14 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 395.0 (log ϵ : 4.60) ve 210.5 nm de (log ϵ : 4.42) dir.

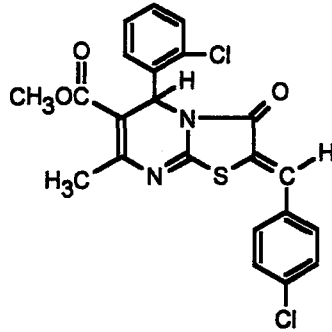
IR spektrumunda 1714 (C=O gerilim), 1588 (C=N gerilim), 1544, 1514, 1433 (C=C gerilim), 1386, 1337, 1032, 1269, 1155 (C-O ve C-N gerilim), 837 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 761 cm^{-1} de (1,2-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 3.85 (3H; s; $=CH-C_6H_4-OCH_3$), 6.55 (1H; s; H-5), 6.95 (2H; d; J : 8.95 Hz; benziliden H-2, H-6), 7.15-7.35 (4H; m; fenil halkası protonları), 7.40 (2H; d; J : 8.09 Hz; benziliden H-3, H-5) ve 7.70 ppm de (1H; s; $=C-H$) pikler görülür.

Analiz : $C_{23}H_{19}ClN_2O_4S$ için M.A. 454.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.72	4.21	6.16
Bulunan :	60.91	4.14	6.10

2-(4-Klorobenziliden)-5-(2-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IVd)



1.19 g (4 mmol) *IV*, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.44 g (% 78.37).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 206-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.97, 0.69 ve 0.31 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 379.5 (log ϵ : 4.46) ve 209.5 nm de (log ϵ : 4.37) dir.

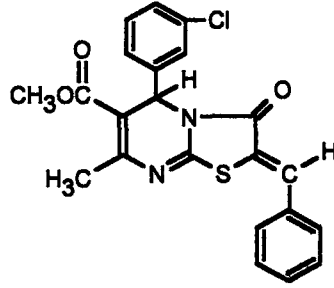
IR spektrumunda 1717 (C=O gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1552, 1491, 1431 (C=C gerilim), 1374, 1332, 1302, 1245, 1164 (C-O ve C-N gerilim), 827 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 767 cm^{-1} de (1,2-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 6.55 (1H; s; H-5), 7.20-7.50 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Analiz : $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_3S$. 1/2 mol C_2H_4O (dioksan) için M.A. 503.40

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	57.26	4.00	5.56
Bulunan :	57.24	4.25	5.49

**2-Benziliden-5-(3-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]piri-
midin-6-karboksilik asit metil esteri (Va)**



1.19 g (4 mmol) *V*, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.22 g (% 71.78).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 186-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.91, 0.71 ve 0.43 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 377.0 nm de ($\log \epsilon : 4.42$) dir.

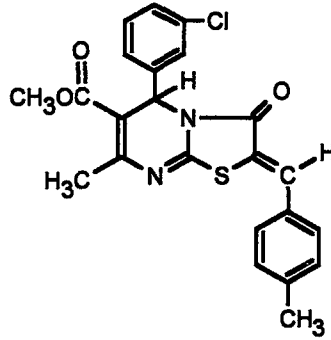
IR spektrumunda 1716, 1687 (C=O gerilim), 1603 (C=N gerilim), 1547, 1438 (C=C gerilim), 1384, 1338, 1238, 1165 (C-O ve C-N gerilim), 767 ve 689 cm^{-1} de (monosüstitüe ve 1,3-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 6.15 (1H; s; H-5), 7.00-7.50 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.75 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Analiz : $C_{22}H_{17}ClN_2O_3S$ için M.A. 424.90

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.19	4.03	6.59
Bulunan :	63.21	4.11	6.53

2-(4-Metilbenziliden)-5-(3-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (Vb)



1.19 g (4 mmol) V, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.04 g (% 59.23).

Turuncu renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 192-3°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.90, 0.75 ve 0.45 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 382.0 nm de ($\log \epsilon : 4.50$) dir.

IR spektrumunda 1719, 1694 (C=O gerilim), 1602 (C=N gerilim), 1558, 1434 (C=C gerilim), 1382, 1332, 1237, 1164 (C-O ve C-N gerilim), 813 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) 785 ve 688 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

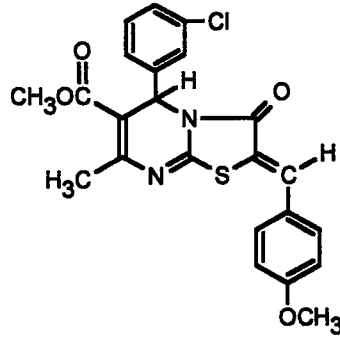
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.55 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 6.15 (1H; s; H-5), 7.20-7.50 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.75 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 442, 441, 440, 439, 438 (% 35.37, M^+), 423, 407, 379, 328, 327 (% 100, temel pik), 299, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₁₉ClN₂O₃S için M.A. 438.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.94	4.36	6.38
Bulunan :	62.96	4.40	6.48

2-(4-Metoksibenziliden)-5-(3-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (Vc)



1.19 g (4 mmol) V, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehyt (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.30 g (% 71.44).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 161-2°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.90, 0.52 ve 0.32 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} 396.0 nm de ($\log \epsilon : 4.34$) dir.

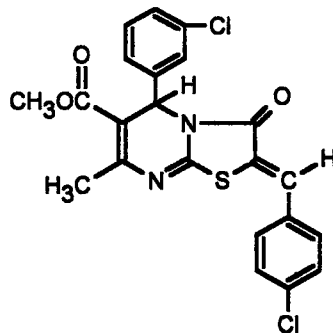
IR spektrumunda 1714, 1695 (C=O gerilim), 1589 (C=N gerilim), 1545, 1514, 1435 (C=C gerilim), 1386, 1332, 1266, 1240, 1159 (C-O ve C-N gerilim), 824 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 786 ve 690 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.55 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 3.85 (3H; s; $=CH-C_6H_4-OCH_3$), 6.15 (1H; s; H-5), 7.00 (2H; d; $J: 6.80$ Hz; benziliden H-2 ve H-6), 7.20-7.40 (4H; m; fenil halkası protonları), 7.45 (2H; d; $J: 6.80$ Hz; benziliden H-3 ve H-5) ve 7.70 ppm de (1H; s; $=C-H$) pikler görülür.

Analiz : $C_{23}H_{19}ClN_2O_4S$ için M.A. 454.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.72	4.21	6.16
Bulunan :	60.70	4.07	6.23

2-(4-Klorobenziliden)-5-(3-klorofenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (Vd)



1.19 g (4 mmol) V, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle sentez edilip, dioksan : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.27 g (% 69.12).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 194-5°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.92, 0.76 ve 0.44 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 379.0 (log ϵ : 4.51) ve 210.5 nm de (log ϵ : 4.42) dir.

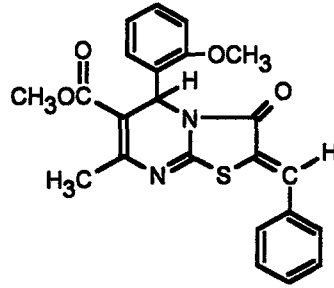
IR spektrumunda 1720, 1704 (C=O gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1571, 1490, 1433 (C=C gerilim), 1378, 1336, 1234, 1168, 1092 (C-O ve C-N gerilim), 835 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 784 ve 687 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.50 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 6.15 (1H; s; H-5), 7.20-7.50 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Analiz : $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_3S$ için M.A. 459.35

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	57.53	3.51	6.10
Bulunan :	57.51	3.57	6.08

2-Benziliden-5-(2-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIa)



1.17 g (4 mmol) VI, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanol : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.18 g (% 70.15).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 193-4°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.92, 0.50 ve 0.19 dur. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 377.0 (log ϵ : 4.39) ve 209.0 nm de (log ϵ : 4.34) dir.

IR spektrumunda 1706 (C=O gerilim), 1622 (C=N gerilim), 1553, 1494, 1440 (C=C gerilim), 1390, 1348, 1245, 1169, 1091 (C-O ve C-N gerilim), 781 ve 684 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen ve monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

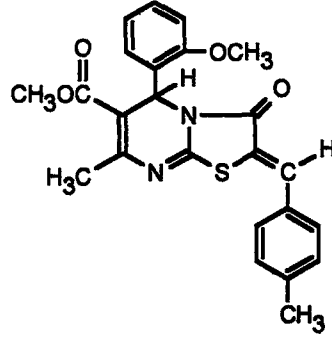
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.45 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 3.80 (3H; s; $-C_6H_4-OCH_3$), 6.30 (1H; s; H-5), 6.80-7.80 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 423, 422, 421, 420 (% 100, temel pik, M^+), 405, 389, 361, 314, 313, 285, 254, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : $C_{23}H_{20}N_2O_4S$ için M.A. 420.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	65.70	4.79	6.66
Bulunan :	65.81	4.83	6.59

**2-(4-Metilbenziliden)-5-(2-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo-
[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIb)**



1.17 g (4 mmol) VI, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kloroform : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.20 g (% 68.96).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 227-8°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.90, 0.52 ve 0.21 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} 382.5 (log ϵ : 4.46) ve 209.0 nm de (log ϵ : 4.38) dir.

IR spektrumunda 1703 (C=O gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1566, 1495, 1438 (C=C gerilim), 1392, 1351, 1332, 1234, 1169, 1119 (C-O ve C-N gerilim), 857 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 763 cm^{-1} de (1,2-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

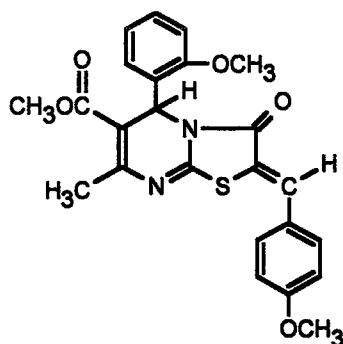
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.45 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 3.80 (3H; s; -C₆H₄-OCH₃), 6.30 (1H; s; H-5), 6.80-7.45 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.65 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 437, 436, 435, 434 (% 100, temel pik, M⁺), 419, 403, 375, 328, 327, 299, 268, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₄H₂₂N₂O₄S için M.A. 434.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	66.34	5.10	6.45
Bulunan :	66.38	5.41	6.41

**2-(4-Metoksibenziliden)-5-(2-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazo-
lo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIc)**



1.17 g (4 mmol) VI, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kloroform : n-heksan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.12 g (% 61.94).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 240-1°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.39 ve 0.13 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 392.0 (log ϵ : 4.47) ve 208.0 nm de (log ϵ : 4.33) dir.

IR spektrumunda 1710 (C=O gerilim), 1596 (C=N gerilim), 1549, 1514, 1437 (C=C gerilim), 1390, 1307, 1265, 1164 (C-O ve C-N gerilim), 858 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 751 cm^{-1} de (1,2-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

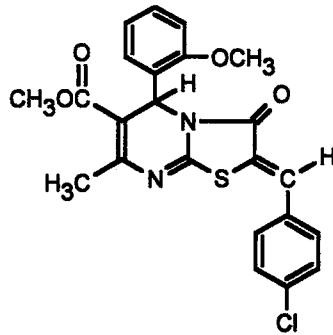
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.45 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 3.80 (3H; s; $-C_6H_4-OCH_3$), 3.85 (3H; s; $=CH-C_6H_4-OCH_3$), 6.30 (1H; s; H-5), 6.80-7.45 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.65 ppm de (1H; s; $=C-H$) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 453, 452, 451, 450 (% 100, temel pik, M^+), 435, 419, 391, 344, 343, 315, 284, 283, 255 ve 164 de pikler görülür.

Analiz : $C_{24}H_{22}N_2O_5S$ için M.A. 450.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	63.99	4.92	6.22
Bulunan :	63.89	4.98	6.24

2-(4-Klorobenziliden)-5-(2-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIa)



1.17 g (4 mmol) VI, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kloroform : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.45 g (% 79.72).

Turuncu renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 226-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.56 ve 0.22 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda ^{MeOH} λ_{maks} 378.0 (log ε : 4.37) ve 208.5 nm de (log ε : 4.33) dir.

IR spektrumunda 1704 (C=O gerilim), 1625 (C=N gerilim), 1558, 1490, 1436 (C=C gerilim), 1388, 1344, 1241, 1168 (C-O ve C-N gerilim), 858 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 748 cm⁻¹ de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

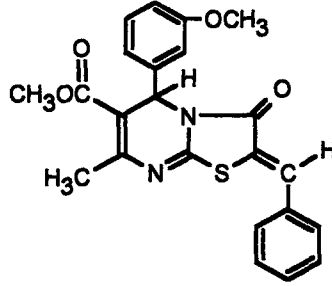
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 3.80 (3H; s; -C₆H₄-OCH₃), 6.30 (1H; s; H-5), 6.80-7.45 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.60 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 459, 458, 457, 456, 455, 454 (% 100, temel pik, M⁺), 439, 423, 395, 349, 348, 347, 319, 288, 287, 259 ve 168 de pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₁₉ClN₂O₄S için M.A. 454.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.72	4.21	6.16
Bulunan :	59.50	4.16	6.01

2-Benziliden-5-(3-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIIa)



1.17 g (4 mmol) **VII**, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kloroform : n-heksan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.91 g (% 54.10).

Kahverengi renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 176-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.94, 0.59 ve 0.24 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 376.0 (log ϵ : 4.39) ve 212.0 nm de (log ϵ : 4.30) dir.

IR spektrumunda 1718, 1688 (C=O gerilim), 1610 (C=N gerilim), 1543, 1491, 1437 (C=C gerilim), 1384, 1337, 1237, 1165 (C-O ve C-N gerilim), 770 ve 688 cm^{-1} de (monosübstitüe ve 1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

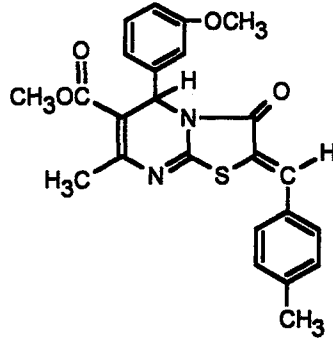
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 80 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.65 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 3.80 (3H; s; 3H; s; $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$), 6.20 (1H; s; H-5), 6.70-7.65 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.75 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 422, 421, 420 (% 51.32, M^+), 405, 389, 361, 314, 313 (% 100, temel pik), 285, 254, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ için M.A. 420.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	65.70	4.79	6.66
Bulunan :	65.23	4.83	6.51

**2-(4-Metilbenziliden)-5-(3-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo-
[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIIb)**



1.17 g (4 mmol) VII, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.87 g (% 50.06).

Turuncu renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 168-9°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.94, 0.60 ve 0.25 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks} MeOH 383.0 (log ϵ : 4.47) ve 212.0 nm de (log ϵ : 4.34) dir.

IR spektrumunda 1707 (C=O gerilim), 1597 (C=N gerilim), 1568, 1489, 1431 (C=C gerilim), 1384, 1337, 1238, 1166 (C-O ve C-N gerilim), 805 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 770 ve 700 cm^{-1} de (1,3-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

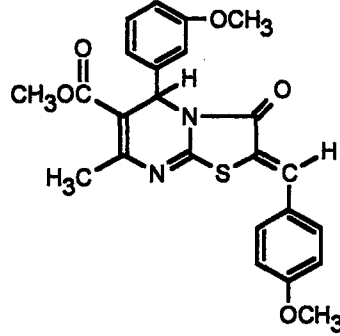
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.55 (3H; s; -CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 3.80 (3H; s; 3H; s; -C₆H₄-OCH₃), 6.20 (1H; s; H-5), 6.70-7.60 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.75 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 436, 435, 434 (% 35.56, M⁺), 419, 403, 375, 328, 327 (% 100, temel pik), 299, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₄H₂₂N₂O₄S için M.A. 434.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	66.34	5.10	6.45
Bulunan :	66.28	5.30	6.27

**2-(4-Metoksibenziliden)-5-(3-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazo-
lo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIIc)**



1.17 g (4 mmol) **VII**, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-heksan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.96 g (% 53.27).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 161-2°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.42 ve 0.14 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 395.0 (log ϵ : 4.55) ve 212.0 nm de (log ϵ : 4.34) dir.

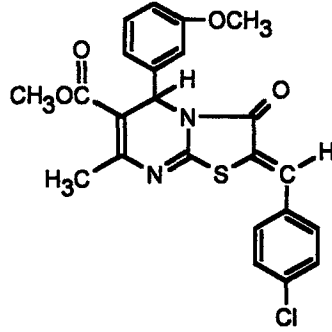
IR spektrumunda 1708 (C=O gerilim), 1590 (C=N gerilim), 1544, 1511, 1435 (C=C gerilim), 1377, 1335, 1300, 1263, 1157 (C-O ve C-N gerilim), 827 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 767 ve 691 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 3.80 (3H; s; $-C_6H_4-OCH_3$), 3.90 (3H; s; $=CH-C_6H_4-OCH_3$), 6.20 (1H; s; H-5), 6.70-7.50 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; $=C-H$) pikler görülür.

Analiz : $C_{24}H_{22}N_2O_5S$ için M.A. 450.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	63.99	4.92	6.22
Bulunan :	64.07	5.09	6.06

2-(4-Klorobenziliden)-5-(3-metoksifenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIIId)



1.17 g (4 mmol) VII, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.07 g (% 58.80).

Açık kahverengi renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 128-9°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.96, 0.61 ve 0.26 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 379.0 (log ϵ : 4.47) ve 214.0 nm de (log ϵ : 4.36) dir.

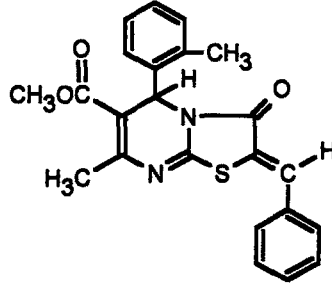
IR spektrumunda 1716, 1694 (C=O gerilim), 1609 (C=N gerilim), 1562, 1490, 1436 (C=C gerilim), 1378, 1333, 1277, 1235, 1165, 1091 (C-O ve C-N gerilim), 815 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 751 ve 711 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 3.80 (3H; s; $-C_6H_4-OCH_3$), 6.20 (1H; s; H-5), 6.70-7.60 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Analiz : $C_{23}H_{19}ClN_2O_4S$ için M.A. 454.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.72	4.21	6.16
Bulunan :	60.88	4.43	6.00

**2-Benziliden-5-(2-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimi-
din-6-karboksilik asit metil esteri (VIIIa)**



1.10 g (4 mmol) VIII, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.04 g (% 64.16).

Kahverengi renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 196-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.96, 0.69 ve 0.39 dur. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 376.5 (log ϵ : 4.42) ve 208.5 nm de (log ϵ : 4.32) dir.

IR spektrumunda 1710 (C=O gerilim), 1604 (C=N gerilim), 1542, 1430 (C=C gerilim), 1367, 1335, 1244, 1160 (C-O ve C-N gerilim), 758 ve 688 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen ve monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

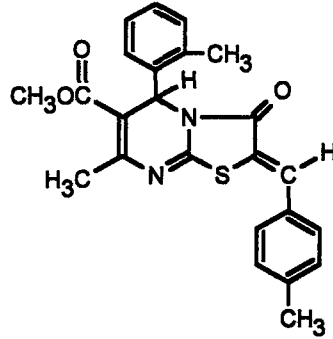
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; $-CH_3$), 2.70 (3H; s; $-C_6H_4-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 6.35 (1H; s; H-5), 7.10-7.50 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 406, 405, 404 (% 33.40, M^+), 389, 373, 345, 314, 313 (% 100, temel pik), 285, 254, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : $C_{23}H_{20}N_2O_3S$ için M.A. 404.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	68.30	4.98	6.93
Bulunan :	68.32	5.13	6.96

2-(4-Metilbenziliden)-5-(2-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIIIb)



1.10 g (4 mmol) VIII, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.90 g (% 53.76).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 195-6°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözülür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.72 ve 0.41 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 382.5 (log ϵ : 4.53) ve 209.0 nm de (log ϵ : 4.39) dir.

IR spektrumunda 1714 (C=O gerilim), 1601 (C=N gerilim), 1537, 1431 (C=C gerilim), 1383, 1335, 1233, 1169, 1156 (C-O ve C-N gerilim), 810 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 755 cm^{-1} de (1,2-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

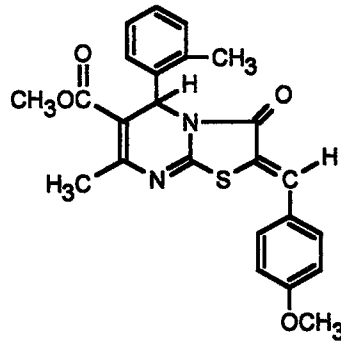
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.40 (3H; s; =CH-C₆H₄-CH₃), 2.50 (3H; s; -CH₃), 2.70 (3H; s; -C₆H₄-CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 6.35 (1H; s; H-5), 7.05-7.40 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 421, 420, 419, 418 (% 52.94, M⁺), 403, 387, 359, 328, 327 (% 100, temel pik), 299, 268, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : C₂₄H₂₂N₂O₃S için M.A. 418.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	68.88	5.30	6.69
Bulunan :	68.93	5.34	6.75

2-(4-Metoksibenziliden)-5-(2-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIIIc)



1.10 g (4 mmol) **VIII**, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton : su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.84 g (% 48.33).

Turuncu renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 177-8°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.53 ve 0.21 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 394.5 (log ϵ : 4.54) ve 223.5 nm de (log ϵ : 4.54) dir.

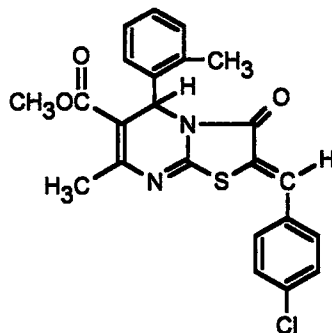
IR spektrumunda 1708 (C=O gerilim), 1595 (C=N gerilim), 1541, 1511 (C=C gerilim), 1380, 1334, 1302, 1262, 1156 (C-O ve C-N gerilim), 829 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 753 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; -CH₃), 2.70 (3H; s; -C₆H₄-CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 3.85 (3H; s; =CH-C₆H₄-OCH₃), 6.35 (1H; s; H-5), 6.95 (2H; d; J : 6.8 Hz; fenil halkası H-2 ve H-6), 7.10-7.30 (4H; m; fenil halkası protonları), 7.40 (2H; d; J : 6.8 Hz; fenil halkası H-3 ve H-5) ve 7.65 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Analiz : C₂₄H₂₂N₂O₄S için M.A. 434.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	66.34	5.10	6.45
Bulunan :	66.72	5.20	6.50

2-(4-Klorobenziliden)-5-(2-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (VIII)



1.10 g (4 mmol) **VIII**, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetat : n-heksan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.40 g (% 79.74).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 211-2°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.97, 0.75 ve 0.42 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 380.0 (log ϵ : 4.50) ve 208.5 nm de (log ϵ : 4.38) dir.

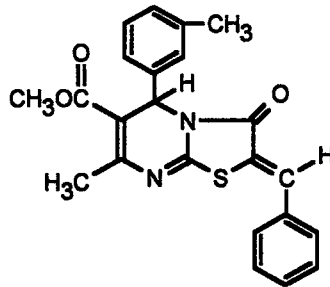
IR spektrumunda 1715 (C=O gerilim), 1621 (C=N gerilim), 1556, 1491, 1434 (C=C gerilim), 1373, 1332, 1236, 1162 (C-O ve C-N gerilim), 824 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 754 cm⁻¹ de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.50 (3H; s; -CH₃), 2.70 (3H; s; -C₆H₄-CH₃), 3.65 (3H; s; -OCH₃), 6.35 (1H; s; H-5), 7.10-7.45 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.65 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Analiz : C₂₃H₁₉ClN₂O₃S için M.A. 438.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.94	4.36	6.38
Bulunan :	63.02	4.32	6.42

2-Benziliden-5-(3-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IXa)



1.10 g (4 mmol) *IX*, 0.43 g (4 mmol) benzaldehit (% 98) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle sentez edilip, etil asetat : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.95 g (% 58.72).

Turuncu renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 176-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.96, 0.67 ve 0.37 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 376.0 (log ϵ : 4.43) ve 209.5 nm de (log ϵ : 4.33) dir.

IR spektrumunda 1718, 1685 (C=O gerilim), 1604 (C=N gerilim), 1544, 1492, 1437 (C=C gerilim), 1382, 1337, 1238, 1166 (C-O ve C-N gerilim), 767 ve 687 cm^{-1} de (monosübstitüe ve 1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

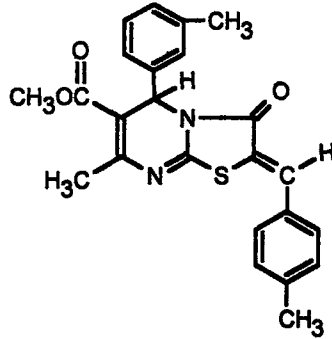
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.35 (3H; s; $-C_6H_4-CH_3$), 2.55 (3H; s; $-CH_3$), 3.70 (3H; s; $-OCH_3$), 6.15 (1H; s; H-5), 7.00-7.60 (9H; m; fenil halkası protonları) ve 7.75 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 406, 405, 404 (% 46.93, M^+), 389, 373, 345, 314, 313 (% 100, temel pik), 285, 254, 253, 225 ve 134 de pikler görülür.

Analiz : $C_{23}H_{20}N_2O_3S$ için M.A. 404.48

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	68.30	4.98	6.93
Bulunan :	68.37	4.96	6.85

2-(4-Metilbenziliden)-5-(3-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IXb)



1.10 g (4 mmol) **IX**, 0.49 g (4 mmol) 4-metilbenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kloroform : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.07 g (% 63.92).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 218-9°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.69 ve 0.40'dır. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 383.0 (log ϵ : 4.56) ve 210.5 nm de (log ϵ : 4.42) dir.

IR spektrumunda 1714, 1697 (C=O gerilim), 1602 (C=N gerilim), 1562, 1434 (C=C gerilim), 1374, 1331, 1235, 1166 (C-O ve C-N gerilim), 809 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 789 ve 703 cm^{-1} de (1,3-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

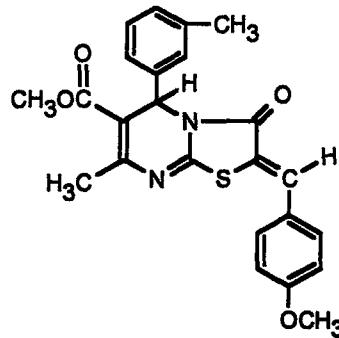
1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.35 (3H; s; $-C_6H_4-CH_3$), 2.40 (3H; s; $=CH-C_6H_4-CH_3$), 2.55 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 6.15 (1H; s; H-5), 6.90-7.50 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.75 ppm de (1H; s; $=C-H$) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV) m/e 420, 419, 418 (% 49.22, M^+), 403, 387, 359, 328, 327 (% 100, temel pik), 299, 268, 267, 239 ve 148 de pikler görülür.

Analiz : $C_{24}H_{22}N_2O_3S$ için M.A. 418.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	68.88	5.30	6.69
Bulunan :	68.55	5.56	6.45

2-(4-Metoksibenziliden)-5-(3-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo [3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IXc)



1.10 g (4 mmol) **IX**, 0.55 g (4 mmol) 4-metoksibenzaldehit (% 99) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle sentez edilip, etil asetat : n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.93 g (% 53.22).

Sarı renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 186-7°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.94, 0.51 ve 0.22 dir. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{maks} 394.0 (log ϵ : 4.54) ve 209.0 nm de (log ϵ : 4.33)dir.

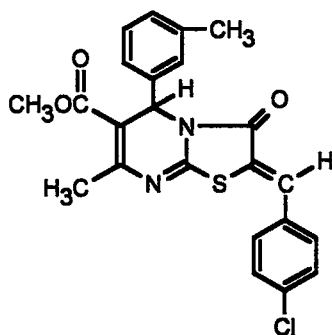
IR spektrumunda 1713 (C=O gerilim), 1595 (C=N gerilim), 1564, 1512, 1431 (C=C gerilim), 1376, 1329, 1263, 1235, 1162 (C-O ve C-N gerilim), 825 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 787 ve 707 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.35 (3H; s; $-C_6H_4-CH_3$), 2.55 (3H; s; $-CH_3$), 3.65 (3H; s; $-OCH_3$), 3.85 (3H; s; $=CH-C_6H_4-OCH_3$), 6.15 (1H; s; H-5), 6.80-7.60 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; $=C-H$) pikler görülür.

Analiz : $C_{24}H_{22}N_2O_4S$ için M.A. 434.51

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	66.34	5.10	6.45
Bulunan :	66.44	5.28	6.34

2-(4-Klorobenziliden)-5-(3-metilfenil)-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri (IXd)



1.10 g (4 mmol) **IX**, 0.58 g (4 mmol) 4-klorobenzaldehit (% 97) ve 0.38 g (4 mmol) kloroasetik asitten hareketle genel yöntemle sentez edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0.90 g (% 53.76).

Turuncu renkte, kristalize bir bileşiktir. E.d. 208-9°C. Sikloheksan, karbon tetraklorür, benzen ve eterde çözünmez. Kloroformda soğukta, etil asetat, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.95, 0.75 ve 0.34 dür. UV ışığında 254 nm de floresan zemin üzerinde sarı floresan, 366 nm de ise floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 378.0 (log ϵ : 4.49) ve 209.0 nm de (log ϵ : 4.37) dir.

IR spektrumunda 1713 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim), 1577, 1490, 1432 (C=C gerilim), 1376, 1329, 1233, 1171, 1093 (C-O ve C-N gerilim), 825 (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 786 ve 707 cm^{-1} de (1,3-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda ($CDCl_3$, 80 MHz) δ 2.35 (3H; s; $-C_6H_4-CH_3$), 2.55 (3H; s; $-CH_3$), 3.70 (3H; s; $-OCH_3$), 6.15 (1H; s; H-5), 7.00-7.60 (8H; m; fenil halkası protonları) ve 7.70 ppm de (1H; s; =C-H) pikler görülür.

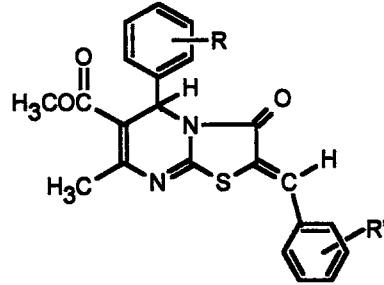
Analiz : $C_{23}H_{19}ClN_2O_3S$ için M.A. 438.93

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.94	4.36	6.38
Bulunan :	62.38	4.38	6.21

5.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

Sentezini yaptığımız bileşiklerden sadece dokuzunun izole sıçan ileumu üzerinde kalsiyum antagonisti etkileri incelenmiş ve sonuçlar *Tablo 5.1.* de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Bileşik *Ia,IIa,IIIa,IVa,Va,VIa,VIIa,VIIIa,IXa* ve nikardipinin izole sıçan ileumunda 4×10^{-3} M BaCl₂ ile oluşturulan kontraksiyonları gevşetici etkileri



Bileşik	R	R'	10^{-4} M konsantrasyonda % Gevşetici Etki
<i>Ia</i>	-H	-H	12.0±4.90
<i>IIa</i>	2-NO ₂	-H	0
<i>IIIa</i>	3-NO ₂	-H	11.0±3.40
<i>IVa</i>	2-Cl	-H	12.43±4.45
<i>Va</i>	3-Cl	-H	8.83±4.20
<i>VIa</i>	2-OCH ₃	-H	12.5±4.30
<i>VIIa</i>	3-OCH ₃	-H	0
<i>VIIIa</i>	2-CH ₃	-H	15.0±4.67
<i>IXa</i>	3-CH ₃	-H	0
<i>Nikardipin</i>			100

Sentezini yaptığımız 36 bileşiğin antiinflamatuvar etkileri farelerde karagenin ile oluşturulan arka pençe ödemi testi ile incelenmiş ve sonuçlar *Tablo 5.2.* de gösterilmiştir.

Tablo 5.2. Sentezi yapılan bileşiklerin (*Ia-IXd*), aspirin ve indometasinin karageninle oluşturulan inflamasyonu % inhibe edici etkileri ve ED₅₀ değerleri

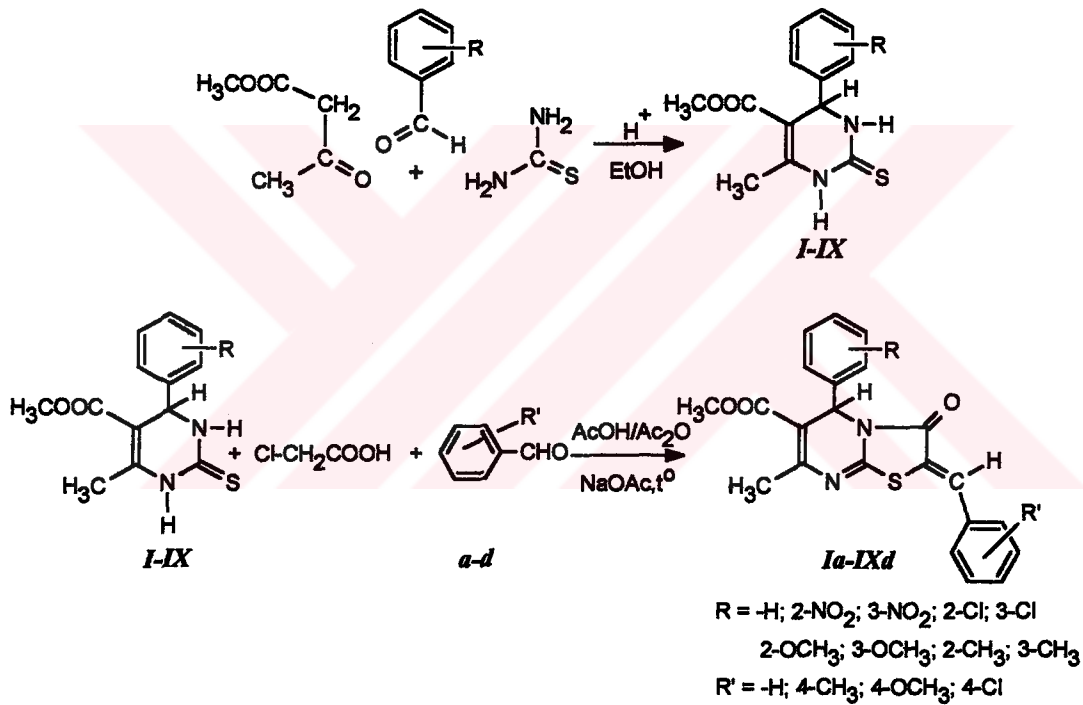
Bileşik	R	R'	% İnhibisyon (n=6)	ED₅₀
<i>Ia</i>	-H	-H	56.5	31.49
<i>Ib</i>		4-CH ₃	14.0	*
<i>Ic</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>Id</i>		4-Cl	43.0	59.71
<i>IIa</i>	2-NO ₂	-H	40.0	125.99
<i>IIb</i>		4-CH ₃	14.0	*
<i>IIc</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>IIId</i>		4-Cl	-	-
<i>IIIa</i>	3-NO ₂	-H	-	-
<i>IIIb</i>		4-CH ₃	-	-
<i>IIIc</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>IIId</i>		4-Cl	9.0	*
<i>IVa</i>	2-Cl	-H	-	-
<i>IVb</i>		4-CH ₃	-	-
<i>IVc</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>IVd</i>		4-Cl	-	-
<i>Va</i>	3-Cl	-H	16.0	*
<i>Vb</i>		4-CH ₃	-	-
<i>Vc</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>Vd</i>		4-Cl	57.0	44.46
<i>VIa</i>	2-OCH ₃	-H	60.0	10.37
<i>VIb</i>		4-CH ₃	-	-
<i>VIc</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>VIId</i>		4-Cl	-	-
<i>VIIa</i>	3-OCH ₃	-H	-	-
<i>VIIb</i>		4-CH ₃	-	-
<i>VIIc</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>VIIId</i>		4-Cl	54.0	51.45
<i>VIIIa</i>	2-CH ₃	-H	16.0	*
<i>VIIIb</i>		4-CH ₃	57.0	44.46
<i>VIIIc</i>		4-OCH ₃	-	-
<i>VIIId</i>		4-Cl	54.0	34.36
<i>IXa</i>	3-CH ₃	-H	16.0	*
<i>IXb</i>		4-CH ₃	43.0	59.71
<i>IXc</i>		4-OCH ₃	43.0	55.41
<i>IXd</i>		4-Cl	43.0	51.45
<i>Aspirin</i>			40.0	79.39
<i>İndometasin</i>			78.0	25.99

* Bulunan sonuçlar kontrole göre anlamlı olmadığından (p>0.05) ED₅₀ değerleri bulunmamıştır.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda 2-benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri yapısında (*Ia-IXd*) toplam otuz altı bileşiğin sentezi yapılmış; bu bileşiklerin yapıları aydınlatılarak kalsiyum antagonist ve antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir.

Hareket maddesi olarak kullanılan 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyon yapısındaki bileşikler (*I-IX*) literatürde bildirilen yöntemle göre, aromatik aldehit, tiyofüre ve metil asetoasetatın *Biginelli reaksiyonu* şartlarında reaksiyona sokulması ile elde edilmiştir (8,9). Hareket maddelerinden üçü orjinal olup (*VII-IX*) yapıları spektral ve eleman analizi verileri ile doğrulanmıştır. 2-Benziliden-5-fenil-7-metil-3-okso-2,3-dihidro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-6-karboksilik asit metil esteri yapısındaki sonuç bileşikler (*Ia-IXd*) ise 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-tiyonların sodyum asetat, asetik asit, asetik anhidrit varlığında kloroasetik asit ve nonsüstitüe veya süstitüe benzaldehitlerle (*a-d*) reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir (149).



Hazırlanan bileşiklerin erime dereceleri, ince tabaka kromatografisinde değişik solvan sistemlerindeki R_f değerleri ve UV absorpsiyonları tayin edilmiş; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi yardımı ile yapıları kanıtlanmıştır. Elde edilen bileşiklerin 2 numaralı konumdaki çifte bağdan dolayı *E* ve/veya *Z* konfigürasyonda bulunabileceği düşünülmüştür. Yapılan İTK çalışmalarında bileşiklerin (*Ia-IXd*) tek leke ve ¹H-NMR spektrumlarında benzilik protonunun δ 7.60-7.75 ppm de tek pik olarak gözlenmesi (*Şekil 3.7.*) reaksiyon sonunda tek geometrik izomerin oluştuğu şüphesini uyandırmıştır. Nitekim bileşik *VIIb*'nin X-ışınları kristalografik analizi ile:

- Bileşiğin katı kristal halde *Z* konfigürasyonda olduğu ve ayrıca,

- Halka siklizasyonunun 3 numaralı konumdaki azot atomu üzerinden gerçekleşerek 5H izomerinin oluştuğu belirlenmiştir (*Şekil 3.10*). Bu sonuçlar daha önce 3-metil/-aril-5-merkapt-1,2,4-triazol bileşiklerinden hareketle aynı siklizasyon reaksiyonunu uygulayarak elde ettiğimiz türevlerin sonuçları ile benzerdir (19,20).

Sentezi yapılan bileşikler 5 numaralı konumdaki asimetric merkez nedeniyle rasemik karışım halinde bulunmaktadır. Bileşiklerin enansiyomerlerinin ayrılması amacıyla yapılan denemelerin sonucunda bileşik *IXa*, *Chiralcel OD* ticari adı ile bilinen kiral kolon kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile enansiyomerlerine ayrılmıştır (*Şekil 3.14*). Kromatogramda 8.59 ve 10.59. dakikalarda görülen piklerin X-ışınları analizi verileri doğrultusunda Z izomerin; 7.70 ve 9.45. dakikalarda görülen küçük şiddetteki piklerin ise İTK ve ¹H-NMR ile saptayamadığımız E izomerin enansiyomer çiftlerine ait olduğu düşünülmektedir. Preparatif kiral kolonların çok pahalı olması nedeniyle bu çalışmada enansiyomerlerin preparatif ayırımına olanak bulunamamıştır. Bu çalışma ile bu grup bileşiklerin kiral ayırımı için gerekli analitik şartlar belirlenmiştir.

Biyolojik etki çalışmaları kısmında, sentezi gerçekleştirilen bileşikler için iki biyolojik etkinin incelenmesi düşünülmüştür. Tetrahidropirimidinler, 1,4-dihidropiridinlerin aza analogları olmaları nedeniyle kalsiyum antagonist etkili bileşiklerin geliştirilmesinde üzerinde çok çalışılan bileşik grubudur. Son yıllarda 5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin yapısındaki türevlerde dikkat çekici kalsiyum antagonist etki görülmesi (14-16) bizi kondanse halkada yapılan değişikliklerin aktiviteye etkisinin olup olmadığını incelemek amacıyla yeni bazı kondanse pirimidin türevlerini sentezlemeye yöneltmiştir. Bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri izole sıçan ileumunda baryum klorürle oluşturulan kasılmaları inhibe etme özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Kalsiyum antagonist etki yönünden değerlendirilmek üzere 2 numaralı konumda nonsüstitüe benziliden taşıyan bileşikler (*Ia, IIa, IIIa, IVa, Va, VIa, VIIa, VIIIa, IXa*) seçilerek kondanse halkanın 5 numaralı konumundaki fenil grubuna getirilen süstitüentlerin aktiviteye katkısının incelenmesi düşünülmüştür. En yüksek etki 5 numaralı konumda 2-metil-fenil taşıyan bileşikte (*VIIIa*) gözlenmiş olmasına rağmen, standart bileşik nikardipin ile karşılaştırıldığında bileşiklerde dikkate değer kalsiyum antagonist etki gözlenmemiştir (*Tablo 5.1*).

Sentezi yapılan bileşiklerin daha önce sentezini yaptığımız, platelet agregasyon inhibitörü etkilerinin yanısıra antiinflamatuvar etkileriyle de dikkati çeken 2-metil/-aril-6-arilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-onlara yapıca benzemesi nedeniyle antiinflamatuar etkilerinin de incelenmesi planlanmıştır (19,20,149). Bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri farelerde karagenin ile oluşturulan arka pençe ödemi testi ile incelenmiştir. Tarama testi sonuçlarına göre tam bir yapı-etki ilişkisi tartışması yapmak zor olsa da, sonuçlarla ilgili şu genellemeler yapılabilir (*Tablo 5.2*):

- 100 mg/kg dozda oral olarak uygulandıklarında 5 numaralı konumda nonsüstitüe, 2-nitro veya 2-metoksifenil ile 2 numaralı konumda nonsüstitüe benziliden taşıyan bileşiklerde (*Ia, IIa, VIa*) ve 5 numaralı konumda nonsüstitüe, 3-kloro, 3-metoksi veya 3-metilfenil ile 2 numaralı konumunda 4-klorobenziliden taşıyan bileşiklerde (*Id, Vd, VIIIa, IXa*) % inhibisyon açısından standart madde aspirine eşit veya daha yüksek, indometasine göre daha düşük (*Ia, VIa, VIIIa* hariç) antiinflamatuvar etki gözlenmiştir.

- % İnhibisyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olan bileşikler için (*Ia, Id, IIa, Vd, VIa, VIIa, VIIIa, VIIIb, VIIIc, IXb-IXd*) ED₅₀ çalışması yapılmıştır. ED₅₀ değerleri karşılaştırıldığında bileşik *IIa* hariç diğer bileşikler standart madde aspirinden daha aktif bulunmuştur.

- Bu grupta taranan bileşiklerden *Ia* ve *VIIIa*'de standart madde indometasine hemen hemen eşit, bileşik *VIa*'da indometasinden daha yüksek antiinflamatuvar etki gözlenmiştir.

Bundan sonraki çalışmalarımız;

- Sadece bir bileşik için geliştirdiğimiz enansiyomerik ayırım yöntemini diğer rasemik bileşiklere uygulayarak optikçe saf enansiyomerlerin analitik, mümkün olduğu takdirde prepa_ratif olarak ayrılması, yapılarının aydınlatılması ve enansiyomerler arasında hem kalsiyum antagonist hem de antiinflamatuvar etki bakımından aktivite farkı olup olmadığının incelenmesi,

- Bu grup bileşiklerde bulunan antiinflamatuvar etkinin iyileştirilmesi amacıyla halka üzerinde yapılacak moleküler modifikasyonlarla yeni bileşiklerin sentezinin yapılması, yapılarının aydınlatılması ve antiinflamatuvar etkilerinin incelenmesi yoğunlaşa_caktır.

7. KAYNAKLAR

1. Nayler, W.G.: Calcium Antagonists, Academic Press, London (1988).
2. Delgado, J.N., Remers, W.A.: Wilson and Gisvold's Text book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 9. Baskı, J.B. Lippincott Company, Philadelphia (1991).
3. Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara (1995).
4. Bossert, F., Vater, W.: Dihydropyridine, eine neue Gruppe stark wirksamer Coronartherapeutica; *Naturwissensch* **58**, 578 (1971).
5. Vater, W., Kroneberg, G., Hoffmeister, F., Kaller, H., Meng, K., Oberdorf, A.O., Puls, W., Schlossmann, K., Stoepel, K.: Zur Pharmakologie von 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure dimethylester (Nifedipin), Bay A 1040; *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.* **22**, 1 (1972).
6. Freedman, D.D., Waters, D.D.: Second Generation Dihydropyridine Calcium Antagonists Greater Vascular Selectivity and Some Unique Applications; *Drugs* **34**, 578 (1987).
7. Tunçbilek, M.: Yeni Bazı Biyolojik Etkili Flavonoid Sentezleri Üzerinde Araştırmalar (B Halkasında Moleküler Modifikasyonlar); A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara (1994).
8. Ertan, M., Balkan, A., Saraç, S., Uma, S., Renaud, J.F., Rolland, Y.: Synthesis and Calcium Antagonistic Activity of Some New 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine Derivatives; *Arch. Pharm.(Weinheim)* **324**, 135 (1991).
9. Ertan, M., Balkan, A., Saraç, S., Uma, S., Rübseman, K., Renaud, J.F.: Synthesis and Biological Evaluations of Some 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine Derivatives; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **41**, 725 (1991).
10. Atwal, K.S., Rovynak, G.C., Schwartz, J., Moreland, S., Hedberg, A., Gougoutas, J.Z., Malley, M.F., Floyd, D.M.: Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers: 2-Heterosubstituted 4-Aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Potent Mimics of Dihydropyridines; *J. Med. Chem.* **33**, 1510 (1990).
11. Atwal, K.S., Rovynak, G.C., Kimball, S.D., Floyd, D.M., Moreland, S., Swanson, B.N., Gougoutas, J.Z., Schwartz, J., Smillie, K.M., Malley, M.F.: Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 2. 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Potent Mimics of Dihydropyridines; *J. Med. Chem.* **33**, 2629 (1990).
12. Rovynak, G.C., Atwal, K.S., Hedberg, A., Kimball, S.D., Moreland, S., Gougoutas, J.Z., O'Reilly B.C., Schwartz, J., Malley, M.F.: Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 4. 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic Acid Esters. Potent Antihypertensive Agents; *J. Med. Chem.* **35**, 3254 (1992).
13. Adachi, I., Yamamori, T., Hiramatsu, Y., Sakai, K., Mihara, S., Kawakami, M., Masui, M., Uno, O., Ueda, M.: Studies on Dihydropyridines. III. Synthesis of 4,7-

- Dihydrothieno[2,3-b]pyridines with Vasodilator and Antihypertensive Activities; *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 4389 (1988).
14. Balkan, A., Ertan, M., Burgemeister, T.: Synthesis and Structural Evaluations of Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives; *Arch. Pharm.(Weinheim)* **325**, 499 (1992).
 15. Balkan, A., Uma, S., Ertan, M., Wiegrebe, W.: Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives as Calcium Antagonists; *Pharmazie* **47**, 687 (1992).
 16. Balkan, A., Tozkoparan, B., Ertan, M., Sara, Y., Ertekin, N.: New Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives, Synthesis and Calcium Antagonistic Activities; *Boll. Chim. Farm.* **135**, 648 (1996).
 17. Doria, G., Passarotti, C., Sala, R., Magrini, R., Sberze, P., Tibolla, M., Ceserani, R., Arcari, G., Castello, R., Toti, D.: 7-Trans-(2-pyridylethenyl)-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-ones: Synthesis and Pharmacological Activity; *Il Farmaco-Ed. Sc.* **40**, 885 (1985).
 18. Jeanneau-Nicolle, E., Benoit-Guyod, M., Namil, A., Leclerc, G.: New Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives, Synthesis and Structure Activity Relationships; *Eur. J. Med. Chem* **27**, 115 (1992).
 19. Tozkoparan, B., Ayhan-Kılıçgil, G., Ertan, R., Ertan, M., Özbey, S., Kendi, E., Kelicen, P., Sunal, R.: Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-Triazole-5(6H)-ones: Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory Activity; First International Symposium on Pharmaceutical Chemistry, September 24-26, Ankara (1997).
 20. Tozkoparan, B., Ertan, M., Kelicen, P., Demirdamar, R.: Yeni Antiinflatuvar Geliştirme Teknikleri, DPT Projesi (96K-120930), yayınlanmamış sonuçlar.
 21. Weis, A.L.: The Factors Affecting Possibility of Observation of Annular Tautomerism in Dihydropyrimidine Systems; *Tetrahedron Letters* **23**, 449 (1982).
 22. Kashima, C., Shimizu, M., Omote, Y.: The Tautomeric Study in 2-Substituted 1,6-Dihydro-4,6,6-trimethylpyrimidine Systems; *Tetrahedron Letters* **26**, 5057 (1985).
 23. Cho, H., Hamamoto, Y., Shima, K., Taira, Z.: X-Ray Crystallographic Analysis of Tautomeric Dihydropyrimidine Derivatives; *Tetrahedron* **42**, 6429 (1986).
 24. Cho, H., Iwashita, T., Ueda, M., Mizuno, A., Mizukawa, K., Hamaguchi, M.: On the Tautomerism of Dihydropyrimidines: The Influence of the 2- and 5-Substituents on the Observation of Tautomers; *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 4832 (1988).
 25. Biginelli, P.: Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers; *Chem. Ber.* **24**, 1317 (1891).
 26. Hinkel, L.E., Hey, D.H.: The Condensation of Benzaldehyde and Ethyl Acetoacetate with Urea and Thiourea; *Rec. Trav. Chim.* **48**, 1280 (1929).
 27. Folkers, K., Harwood, H.J., Johnson, T.B.: Researches on Pyrimidines. CXXX. Synthesis of 2-Keto-1,2,4,4-tetrahydropyrimidines; *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 3751 (1932).

28. Folkers, K., Johnson T.B.: Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Tetrahydropyrimidines by Biginelli Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 3784 (1933).
29. Sweet, F., Fissekis, J.D.: On the Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8741 (1973).
30. Mckinsty, D.W., Reading, E.H.: Synthesis of the Ethyl Esters of Some 2-oxo- and 2-thioxo-1,2,3,4-Tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylic Acids; *J. Franklin Inst.* **237**, 203 (1944). [C.A. **38**, 2653³ (1944)].
31. Rutter, H.A., Gustafson, L.O.: Synthesis of Some 2-oxo-4-aryl-5-carbethoxy-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines; *J. Franklin Inst.* **258**, 413 (1954). [C.A. **49**, 14769i (1955)].
32. Konyukov, V.N., Sakovich, G.S., Krupnova, L.V., Pushkareva, Z.V.: Synthesis and Study of Heterocyclic Compounds with Biological Activity. VI. Some Derivatives of 3,4-Dihydropyrimidine; *Zh. Org. Khim.* **1**, 1487 (1965). [C.A. **64**, 6650c (1965)].
33. Ehsan, A., Karimullah, A.: A Synthesis of Pyrimidine; *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **10**, 83, (1967).
34. George, T., Tahilramani, R., Mehta, D.V.: Condensed Heterocycles from 5-Ethoxycarbonyl-6-methyltetrahydropyrimidin-2-ones; *Synthesis* 405 (1975).
35. Duburs, G.Y., Khanina, E.L.: Tetrahydropyrimidine-5-carboxylic Acid Amides; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **220** (1976). [C.A. **85**, 32946j (1976)].
36. Kastron, V.V., Vitolin, R.A., Khanina, E.L., Duburs, G.Y., Kimenis, A.A.: Fluorine Containing Derivatives of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidines: Synthesis and Pharmacological Activity; *Khim.-Farm. Zh.* **21**, 948 (1987). [C.A. **108**, 16014s (1988)].
37. Jani, M.K., Undavia, N.K., Trivedi, P.B.: Synthesis of some Tetrahydropyrimidines; *J. Ind. Chem. Soc.* **67**, 847 (1990).
38. Kryukov, L.N., Lebedeva, N.Y., Kostrova, S.M.: Synthesis and Properties of Diethoxyphosphorylated Derivatives of Salicylaldehyde, Salicylanilides, and Phenyl Salicylates; *Zh. Obshch. Khim.* **60**, 1066 (1990). [C.A. **113**, 172204n (1990)].
39. Jain, S.M., Khajuria, R.K., Dhar, K.L., Singh, S., Singh, G.B.: Synthesis and Cardiovascular Activity of Glycosidated 4-Aryl-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones; *Ind. J. Chem.* **30B**, 805 (1991).
40. Zigeuner, G., Hamberger, H., Blaschke, H., Sterk, H.: Über Heterocyclen, 12. Mitt.: Zur Bromierung der 2-Oxo-6-methyltetrahydropyrimidine; *Monatsh. Chem.* **97**, 1408 (1966).
41. Buzueva, A.M.: Acetylation of 2-Hydroxy- and 2-Mercapto-4-methyl-5-ethoxycarbonyl-6-alkyldihydropyrimidines; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **345** (1969). [C.A. **71**, 30438g (1969)].
42. Zigeuner, G., Knopp, C., Blaschke, H.: Über tetrahydro-6-methyl- bzw. 6-phenyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäuren und ihre Derivate; *Monatsh. Chem.* **107**, 587 (1976).

43. Kato, T., Chiba, T., Sasaki, M.: Biginelli Reaction Using Acetoacetamide Derivatives; *Yakugaku Zasshi* **101**, 182 (1981). [C.A. **95**, 62117p (1981)].
44. Hull, R., Swain, G. (ICI Ltd.): Substituted 4-(5-Nitrofuryl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines; Brit. Patent. Appl. 868,030 (1958). [C.A. **56**, 1463c (1962)].
45. Hirao, I., Kato, Y., Hujimoto, T.: Synthesis of 2-Oxo-4-(5'-nitro-2'-furyl)-5-carbethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine; *Nippon Kagaku Zasshi* **85**, 52 (1964). [C.A. **61**, 13307e (1964)].
46. Hull, R. (ICI Ltd.): Pyrimidine Derivatives; Brit. Patent. 984,365 (1965). [C.A. **62**, 13159f (1965)].
47. Chiba, T., Sato, H., Kato, T.: Synthesis of Furo[3,4-d]pyrimidine Derivatives Using Ethyl 4-Bromoacetoacetate; *Heterocycles* **22**, 493 (1984).
48. Valpuestra Fernández, M., López Herrera F.J., Lupión Cobos, T.: Synthesis of 2-Mercapto- and 2-Methylthio- Dihydropyrimidine Derivatives by Biginelli Type Reaction; *Heterocycles* **24**, 679 (1986).
49. Valpuestra Fernández, M., López Herrera F.J., Lupión Cobos, T.: Biginelli Type Reaction with Tetroses Derivatives; *Heterocycles* **27**, 2133 (1988).
50. Ashby, J., Griffiths, D.: Some Base-catalysed Ring Expansion and Ring Expansion-Ring Contraction Reactions of Ethyl 4-Chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 657 (1975).
51. Kappe, C.O., Uray, G., Roschger P., Lindner, W., Kratky, C., Keller, W.: Synthesis and Reactions of Biginelli Compounds-5. Facile Preparation and Resolution of a Stable 5-Dihydropyrimidinecarboxylic Acid; *Tetrahedron* **48**, 5473 (1992).
52. Khanina, E.L., Siliniece, G., Ozols, J., Duburs, G., Kimenis, A.: Synthesis and Pharmacological Studies of Some 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine-5-carboxylic Acid Derivatives; *Khim.-Farm. Zh.* **12**, 72 (1978). [C.A. **90**, 80856e (1979)].
53. Kadis, V., Stradins, J., Khanina, E.L., Duburs, G., Muceniece, D.: Electrochemical Oxidation of Hydrogenated 2-Pyrimidones at a Graphite Electrode; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 117 (1985). [C.A. **102**, 166142x (1985)].
54. Duburs, G., Khanina, E.L., Vitolins, R.: 2-Hydroxy-1,6-dihydro-5-pyrimidine-carboxamides; USSR Patent 422,735 (1974). [C.A. **81**, 91549x (1974)].
55. Khanina, E.L., Andaburskaya, M.B., Duburs, G., Zolotoyabko, R.M.: Alkylation of Derivatives of 2-Oxo-4-phenyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic Acid; *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser.* 197 (1978). [C.A. **89**, 43319r (1978)].
56. Khanina, E.L., Duburs, G.: Oxidation of Some Derivatives of Tetrahydropyrimidine-5-carboxylic Acid by Selenium Dioxide; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 535 (1982). [C.A. **97**, 55766n (1982)].

57. Khanina, E.L., Mucenice, D., Kadysh, V.P., Duburs, G.: Synthesis and Properties of Derivatives of 1,4-Dihydro-5-pyrimidinecarboxylic Acid; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1223 (1986). [C.A. **107**, 39737y (1987)].
58. Sadanandam, Y.S., Shetty, M.M., Diwan, P.V.: Synthesis and Biological Evaluation of New 3,4-Dihydro-6-methyl-5-N-methyl-carbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)-pyrimidinones and pyrimidinethiones; *Eur. J. Med. Chem.* **27**, 87 (1992).
59. Folkers, K., Johnson T.B.: Researches on Pyrimidines. CXXXIII. Some Reactions and Derivatives of 2-Keto-4-phenyl-5-carbomethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine; *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 2886 (1933).
60. Khanina, E.L., Zolotoyabko, R.M., Mucenice, D., Duburs, G.: Alkylation and Reductive Dethionation of 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic Acid Derivatives; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1076 (1989). [C.A. **112**, 198292u (1990)].
61. Kappe, C.O., Roschger, P.: Synthesis and Reactions of "Biginelli Compounds". Part I; *J. Heterocyclic Chem.* **26**, 55 (1989).
62. O'Reilly, B.C., Atwal, K.S.: Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-oxo-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters; *Heterocyclic* **26**, 1185 (1987).
63. Atwal, K.S., O'Reilly, B.C., Gougoutas, J.Z., Malley, M.F.: Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters; *Heterocyclic* **26**, 1189 (1987).
64. Atwal, K.S., Rovynak, G.C., O'Reilly, B.C., Schwartz, J.: Substituted 1,4-Dihydropyrimidines. 3. Synthesis of Selectively Functionalized 2-Hetero-1,4-dihydropyrimidines; *J. Org. Chem.* **54**, 5898 (1989).
65. Cho, H., Shima, K., Hayashimatsu, M., Ohnaka, Y., Mizuno, A., Takeuchi, Y.: Synthesis of Novel Dihydropyrimidines and Tetrahydropyrimidines; *J. Org. Chem.* **50**, 4227 (1985).
66. Böhme, H., Mundlos, E.: Horst Böhme und Eberhard Mundlos: Über die Umsetzung von β -Keto-carbonsäure-estern und β -Diketonen mit α -halogenierten Thioäthern; *Chem. Ber.* **86**, 1414 (1953).
67. Bergmann, W., Johnson, T.B.: Pyrimidines. CXXXVII. Synthesis of 5-Acetyluracil; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **66**, 1492 (1933).
68. Fissekis, J.D., Sweet, F.: The Chemistry of the Base Catalyzed Condensation of Some 3-Alkoxy- and 3-Alkoxy-2-dialkoxymethyl Esters with Ureas. Synthesis of 5-Substituted Uracils; *J. Org. Chem.* **38**, 1963 (1973).
69. Takamizawa, A., Hirai, K.: Pyrimidine Derivatives. XXXI. Reactions of Ethyl 2-Methoxymethylene-3-ethoxypropionate with Ureas; *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 804 (1964).
70. Slavinskaya, V.A., Duburs, G., Sile, D., Kreile, D., Khanina, E.L.: 2-Oxo-4-phenyl-5-carbomethoxy-6-methyl-pyrimidine; USSR Patent 632,695 (1978). [C.A. **90**, 121631y (1979)].

71. Kadis, V., Stradins, J., Khanina, E.L., Duburs, G.: Electrochemical Oxidation of 4-Aryl-1,4-Dihydropyrimidines on a Carbon Electrode; *Electrochim. Acta.* **34**, 899 (1989).
72. Khanina, E.L., Liepin'sh, E.E., Mutsenietse, D. Kh., Duburs, G.: Reaction of 1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines with Phosphorus Pentachloride and Phosphorus Oxychloride; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 668 (1987). [C.A. **108**, 112372c (1988)].
73. Akhtar, M.S., Seth, M., Bhaduri, A.P.: Synthesis of 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidines & Tetrasubstituted Dihydropyrimidine Derivatives as Possible Anthelmintic Agents; *Ind. J. Chem.* **26B**, 556 (1987).
74. Folkers, K., Johnson, T.B.: Researches on Pyrimidines. CXXXI. The Reduction of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidines; *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1140 (1933).
75. Folkers, K., Johnson T.B.: Hydrogenation of Cyclic Ureides under Elevated Temperatures and Pressures. I. 2-Keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines; *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1180 (1934).
76. Folkers, K.: Hydrogenation and Hydrogenolysis of a 2-Keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine Derivative to 2-Benzyl- and 2-Hexahydrobenzylbutanol-1; *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 1558 (1936).
77. Cho, H., Takeuchi Y., Ueda, M., Mizuno, A.: Regioselective Synthesis of N-Substituted Dihydropyrimidin-2(1H) or (3H)-one; *Tetrahedron Letters* **29**, 5405 (1988).
78. Folkers, K., Johnson T.B.: Researches on Pyrimidines. CXLII. The Acetylation of 2-Keto-tetra- and Hexahydropyrimidines; *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1374 (1934).
79. Baldwin, J.J., Pitzengerger, S.M., McClure, D.E. (Merck and Co.): Substituted Pyrimidinecarboxylates useful as Calcium Channel Blockers; US Patent 4,675,321 (1987). [C.A. **107**, 242619d (1987)].
80. Atwal, K.S., Swanson, B.N., Unger, S.E., Floyd, D.M., Moreland, S., Hedberg, A., O'Reilly B.C.: Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Orally Effective Antihypertensive Agents; *J. Med. Chem.* **34**, 806 (1991).
81. Kappe, C.O.: Unexpected Formation of Nitriles from Reactions of 6-(Dibromomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-5-pyrimidinecarboxylates with Sodium Azide; *Liebigs Ann. Chem.* 505 (1990).
82. Kappe, C.O., Wagner, U.G.: Synthesis and Reactions of Biginelli Compounds. Part II. Nitration of 6-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylates; *Heterocycles* **29**, 761 (1989).
83. Bullock, E., Carter, R.A., Gregory, B., Shields, D.S.: Ring Expansion of Chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 97 (1972).
84. Ashby, J., Griffiths, D.: Some Ring Expansion-Ring Contraction Reactions of Ethyl 4-Chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 607 (1974).

85. Bullock, E., Carter, R.A., Cochrane, R.M., Gregory, B., Shields, D.C.: The Synthesis of 1,3-Diazepine Derivatives by the Ring Expansion of Alkyl 4-Chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxypyrimidine-5-carboxylates; *Can. J. Chem.* **55**, 895 (1977).
86. Claremon, D.A., Rosenthal, S.A.: Preparation of 7-Alkyl-2,3,6,7-tetrahydro-4-alkyl-2-oxo-1H-1,3-diazepine-5-carboxylates by Ring Expansion Nucleophilic Addition; *Synthesis* 664 (1986).
87. Baldwin, J.J., McClure, D.E., Claremon, D.A. (Merck and Co.): Preparation of Diazapinones and Their Derivatives, Useful in the Treatment of Cardiovascular Disorders; US Patent 4,677,102 (1987). [C.A. **109**, 54794z (1988)].
88. Zigeuner, G., Knopp, Ch.: 3,4,6,7-Tetrahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2(1H)-5-dione; *Monatsh. Chem.* **101**, 1541 (1970).
89. Saraç, S., Yarım, M., Ertan, M., Erol, K., Aktan, Y.: 4-Aryl-5-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2-thione Derivatives: Synthesis, Enantiomeric Separation and In vitro Screening as Calcium Antagonists; *Boll. Chim. Pharm.*, baskıda (1997)
90. Saraç, S., Yarım, M., Ertan, M., Boydağ, S., Erol, K.: Synthesis, Chemical and Pharmacological Properties of Some 4-Aryl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2,5-diones; *Die Pharmazie*, baskıda (1997).
91. Sherif, S.M., Youssef, M.M., Mobarak, K.M., Abdel-Fattah, A.M.: A Convenient Synthesis of Thiazolopyrimidines, Thiazolodiprimidines and Heterocyclothiazolo_primidines; *Tetrahedron* **49**, 9561 (1993).
92. Akgün, H., Tozkoparan, B., Ertan, M.: Synthesis, Structural and Conformational Analysis of New Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Compounds by Nuclear Magnetic Resonance Techniques and High Pressure Liquid Chromatography; *Fabad J. Pharm. Sci.* **22**, 1 (1997).
93. Mishina, T., Tsuda, N., Inui, A., Miura, Y. (Yoshitomi Pharmaceutical Ind.): Preparation of 5H-thiazolo- or -1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylates as Cardiovascular Agents; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62,169,793 (1987). [C.A. **108**, 56120e (1988)].
94. Atwal, K.S. (Squibb, E.R., and Sons.): Preparation of 1,2,4,7-Tetrahydro-2-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidinecarboxylates as Cardiovascular Agents; Eur. Pat. Appl. EP 254,119 (1988). [C.A. **108**, 167498d (1988)].
95. Atwal, K.S., Moreland, S.: Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers 5: Bicyclic Dihydropyrimidines as Potent Mimics of Dihydropyridines; *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **1**, 291 (1991).
96. Atwal, K.S. (Squibb, E.R., and Sons.): Preparation of 3-Oxo-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine-6-carboxylate Esters as Vasodilators; Ger. Offen. DE 3,839,711 (1989). [C.A. **112**, 55902g (1990)].
97. Svetlik, J., Hanus, V., Bella, J.: Extended Oxygen Bridged Pyridines and Pyrimidines; *J. Chem. Research (S)* **4** (1991).

98. Goldman, S., Stoltefuss, J.: 1,4-Dihydropyridines: Effects of Chirality and Conformation on the Calcium Antagonist and Calcium Agonist Activities; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **103**, 1559 (1991).
99. Atwal, K.S., Rovynak, G.C., Kimball, S.D. (Squibb, E.R., and Sons, Inc): 2-Thioxo(or oxo)-4-aryl(or heterocyclyl)-1,5(2H)-Pyrimidinecarboxylic Acid Diesters and 3-Acyl-5-Pyrimidinecarboxylic Acids and Esters; *Eur. Pat. Appl. EP 204,317* (1985).
100. Rovynak, C.R., Kimball, S.D., Beyer, B., Cucinotta, G., DiMarco, J.D., Gougoutas, J., Hedberg, A., Malley, M., McCarthy, J.P., Zhang, R., Moreland, S.: Calcium Entry Blockers and Activators: Conformational and Structural Determinants of Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators; *J. Med. Chem.* **38**, 119 (1995).
101. Stashenko, E.E., Zakharov, P.I., Pleshakov, V.G., Subbotin, B.S.: Mass Spectrometric Study of 2-Keto(thio)tetrahydropyrimidine Derivatives; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **301** (1989).
102. Hentrich, W., Schepss, W. (I.G. Farbenind.): Protecting Wool, etc.; *D.R.P. 547,057* (1930). [*C.A.* **26**, 3680 (1932)].
103. Hurst, E.W., Hull, R.: Two New Synthetic Substances Active Against Viruses of the Psittacosis-lymphogranuloma -trachoma Group; *J. Med. Pharm. Chem.* **3**, 215 (1961).
104. Hurst, E.W.: Experimental Chemotherapy of Infection with Agents of the Psittacosis-lymphogranuloma -trachoma Group; *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **98**, 275 (1962). [*C.A.* **57**, 10333a (1962)].
105. Matsuda, T., Hirao, I.: Antibacterial Activity of 5-Nitrofuranyl Derivatives; *Nippon Kagaku Zasshi* **86**, 1195 (1965). [*C.A.* **65**, 12598h (1966)].
106. Bokaeva, S.S.: Effect of Some Pyrimidine Derivatives on the Growth of Transplanted Tumors in Animals; *Tr. Kaz. Nauch.-Issled. Inst.-Onkol. Radiol.* **3**, 305 (1967). [*C.A.* **68**, 103775q (1968)].
107. Kumsars, K., Velena, A., Duburs, G., Uldrikis, J., Zidervane, A.: Action of Various 1,4-Dihydropyridine and 1,6-Dihydropyrimidine Derivatives on the Energy Metabolism of Normal and Tumor Cells; *Biokhimiya* **36**, 1201 (1971). [*C.A.* **76**, 107917a (1972)].
108. Zidervane, A., Duburs, G., Zilbere, A., Verpele, R., Uldrikis, J., Kumsars, K.: Antitumor Action of Dihydropyridine and Dihydropyrimidine Derivatives; *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis* **77** (1971). [*C.A.* **75**, 47266e (1971)].
109. Kato, T.: 5-Carbamoyl-6-methyl-4-substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxopyrimidines; *Japn. Kokai Tokyo Koho JP 59,190,974* (1984). [*C.A.* **102**, 132067 (1985)].
110. Bozing, D., Benko, P., Petocz, L., Schezey, M., Toempe, P., Gigler, G., Gacsalyi, I., Gyertyan, I. (EGIS Gyogyszergyar): Preparation of 3,4-Di-(hydro)-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]thiazine-7-carboxylates as Antianginals and Antiinflammatories; *Eur. Pat. Appl. EP 409,233* (1991). [*C.A.* **114**, 247302z (1991)].
111. Kurono, M., Hayashi, M., Miura, K., Isogawa, Y., Sawai, K. (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co.): 2-(Aralkylthio)-4-Phenylpyrimidine-5-carboxylates, a Process for Their Preparation

- and Cardiovascular Agents Containing Them; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62 267,272 (1987). [C.A. **109**, 37832t (1988)].
112. Kastron, V.V., Vitolina, R., Khanina, E.L., Duburs, G., Kimenis, A., Kondratenko, N.V., Popov, V.I., Yagupol'skii, L.M., Kolomeitsev, A.A.: Preparation of 2-Oxo-4-(2'-difluoromethylthiophenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine Having Coronary-Dilating Activity; US Patent 4,738,965 (1988). [C.A. **110**, 18547h (1989)].
113. Vitolina, R., Kimenis, A.: Effects of Tetrahydropyrimidine Derivatives on the Cardiovascular System; *Khim.-Farm. Zh.* **23**, 285 (1989). [C.A. **111**, 188c (1989)].
114. Takatani, T., Takasugi, H., Kuno, A., Inoue, Z. (Fujisawa Pharmaceutical Co.): Preparation of 4-Phenyl-1,6-dihydropyrimidine Derivatives as Cardiotonics; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62 252,775 (1987). [C.A. **109**, 6538x (1988)].
115. Cho, S., Miyazaki, Y. (Suntory Ltd.): Preparation of 3,5-Bis(alkoxycarbonyl)-4-phenyl-6-methyldihydropyrimidine-2-one Derivatives as Cardiovascular Agents; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62 87,574 (1987). [C.A. **107**, 134321s (1987)].
116. Cho, H., Ueda, M., Shima, K., Mizuno, A., Hayashimatsu, M., Ohnaka, Y., Takeuchi, Y., Hamaguchi, M., Aisaka, K., Hidaka, T., Kawai, M., Takeda, M., Ishihara, T., Funahashi, K., Satoh, F., Morita, M., Noguchi, T.: Dihydropyrimidines: Novel Calcium Antagonists with Potent and Long-Lasting Vasodilative and Antihypertensive Activity; *J. Med. Chem.* **32**, 2399 (1989).
117. Horovitz, Z.P. (Squibb, E.R., and Sons.): Use of a Calcium Channel Blocker for Preventing or Treating Anxiety; Eur. Pat. Appl. EP 400,665 (1990). [C.A. **115**, 64793 (1991)].
118. Crosson, C.E., Potter, D.E., Ondetti, M.A., Floyd, D., Aberg, G. (Houston Biotechnology, Inc., Squibb, E.R. and Sons): Therapeutic Use of Calcium Channel Blocking Dihydropyrimidones and Benzazepin and Benzothiazepine Derivatives in Retinal or Optic Nerve Dysfunction and Methods for Screening Such Compounds; PCT Int. Appl. WO 06,118 (1990). [C.A. **114**, 157224w (1991)].
119. Salama, M.A., Mousa, H.H.A., Al-Essa, S.A.: Synthesis and Reactions of 2,3-Dihydro(5H)5,7-diarylthiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-one Derivatives of Expected Biological Activity; *Orient. J. Chem.* **7**(3), 128 (1991). [C.A. **116**, 41405t (1992)].
120. Salama, M.A., Mousa, H.H., Al-Shaikh, M.: Synthesis and Reactions of 2,3-Dihydro-(5H)-5-aryl-7-styrylthiazolo[3,2-a]pyrimidine-3-one Derivatives of Potential Antibacterial Activities; *Orient. J. Chem.* **7**(4), 185 (1991). [C.A. **116**, 151713z (1992)].
121. Mohan, J. Verma, P.: Novel Bridgehead Nitrogen Heterocycles: Synthesis and Antimicrobial Activity of 5H-pyrazolo[3',4':4,5]thiazolo[3,2-a]pyrimidines; *Ind. J. Chem., Sect. B.* **32B**, 986 (1993).
122. VanAllan, J.A.: 2-Carboxymethylmercaptobenzimidazole and Related Compounds; *J. Org. Chem.* **21**, 24 (1956).

123. Abdel-Fattah, A.M., Negm, A.M., Gaafar, A.E.M.: Reactions with 6-Methyl-2-Thiouracil. Synthesis of Dipyrimidino[2,1-b:1',2'-c]thiazine. A New Ring System; *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **72**, 145 (1992). [C.A. **118**, 254875z (1993)].
124. Kadin, S.B. (Pfizer Inc.): Antiallergic and Antiulcer 1-Oxo-1H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-2-carboxamides and intermediates; Fr. Demande FR 2,470,132 (1981). [C.A. **96**, 35286g (1982)].
125. Doria, G., Passarotti, C., Giuliana, A., Buttinoni, A. (Farmitalia Carlo Erba S.P.A.): Substituted Thiazolo[3,2-a]pyrimidines; Belg. BE 893,835 (1983). [C.A. **99**, 70749u (1983)].
126. Baetz, J. (Seperic): Analgesic 2,3-Dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones; Brit. 1,334,628 (1973). [C.A. **80**, 48028u (1974)].
127. Dash, B., Patra, M., Mohapatra, P.K.: Thiazolopyrimidine Derivatives; *J. Inst. Chem.* **52**, 92 (1980). [C.A. **93**, 239353z (1980)].
128. Teijin Ltd.: 6-Alkylthiazolopyrimidines; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 58 24,590 [83 24,590] (1983). [C.A. **98**, 215611j (1983)].
129. Wright, W.B., Tomcufoik, A.S., Marisco, J.W. (American Cyanamid Co.): Substituted 3-Benzhydrylthiazolo[3,2-a]pyrimidines; U.S. US 4,325,955 (1982). [C.A. **97**, 23818q (1982)].
130. Bigg, D. (Synthelabo S.A.): Thiazole Derivatives and Their Therapeutic Use; Fr. Demande FR 2,479,831 (1981). [C.A. **96**, 162725z (1982)].
131. Ferrand, G. (Parcor): Vasodilating and Hypotensive Condensed Thiazoles; Fr. Demande 2,414,510 (1979). [C.A. **92**, 215470p (1980)].
132. Chadha, V.K., Pujari, H.K.: Heterocyclic System Containing Bridgehead Nitrogen Atom. Part III. 3-Substituted-, 2,3-Disubstituted-5,6-dihydro-4H-imidazo[2,1-b]thiazoles and 3-Substituted-, 2,3-Disubstituted-4,5,6,7-Tetrahydrothiazolo[3,2-a]pyrimidines; *Canadian J. Chem.* **47**, 2843 (1969).
133. Mohan, J., Chadha, V.K., Chaudhary, H.S., Sharma, B.D., Pujari, H.K.: Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Part XIII. Antifungal and Antibacterial Activities of Thiazole and Thiazolidinone Derivatives; *Indian J. Exp. Biol.* **10**, 37 (1972).
134. Dehuri, S.N., Nayak, A.: Studies on Thiazolidinones. Part XII. Synthesis and Antimicrobial Activities of Thiazolidinones and Their Derivatives from Cyclic Thioureas; *J. Ind. Chem. Soc.* **60**, 970 (1983).
135. Champaneri, H.R., Modi, S.R., Naik, H.B.: Studies on Pyrimidines. Part II. Synthesis and Antibacterial Activity of 7-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-2-acetyl-5-phenyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydrothiazolo[3,2-a]pyrimidines; *Asian J. Chem.* **6**, 737 (1994). [C.A. **121**, 300842y (1994)].
136. Fleckenstein, A.: Specific Inhibitors and Promoters of Calcium Action in the Excitation-Contraction Coupling of Heart Muscle and Their Role in the Prevention or Production of

- Myocardial Lesions; Harris, P., Opie, L.(Eds.), Calcium and the Heart; 1. Baskı, Academic Press, New York (1971).
- 137.Wong, W.S., Rahwan, R.G.: Examination of the Potential Antiepileptic Activity of Calcium Antagonist with Different Sites of Action; *Gen. Pharmac.* **20**(3), 309 (1989).
- 138.Janfro, D.R., Burghardt, B.: Antiperoxidant Effects of Dihydropyridine Calcium Antagonists; *Biochem. Pharmac.* **38**(23), 4344 (1989).
- 139.Hertz, F., Cloarec, A.: Comparative Antiulcer and Antisecretory Effects of Various Calcium Antagonists; *Gen. Pharm.* **20**(5), 635 (1989).
- 140.Nagai, H., Yakuo, L., Arimura, A., Choi, S.H., Inagaki, N., Koda, A.: Antiastmatic Activity of Newly Synthesized Calcium Antagonists: 2-n-Butyl-1-{N-methyl-N-[2-(N',N'-dimethylamino)ethyl]amino}-5,6-methylenedioxyindene and -indane; *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **90**, 137 (1989).
- 141.Ono, H., Kimura, M.: Effect of Ca⁺² Antagonistic Vasodilators, Diltiazem, Nifedipine, Perhexiline and Verapamil, on Platelet Aggregation In Vitro; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **31** (II), 1131 (1981).
- 142.Janis, R.A., Triggle, D.J.: New Developments in Ca⁺² Channel Antagonists; *J. Med. Chem.* **26**, 775 (1983).
- 143.Kretsinger, R.H.: Evolution and Function of Calcium Binding Proteins; *Int. Rev. Cytol.* **46**, 323 (1971).
- 144.Spedding, M.: Three Types Ca⁺² Channels Explain Discrepancies; *Trends in Pharm. Sci.* **8**, 115 (1987).
- 145.Nowycky, M.C., Fox, A.P., Tsien, R.W.: Three Types of Neuronal Calcium Channel with Different Calcium Agonist Sensitivity; *Nature* **316**, 440 (1985).
- 146.Nilius, B., Hess, P., Lansman, J.B., Tsien, R.W.: A Novel Type of Cardiac Calcium Channel in Ventricular Cell; *Nature* **316**, 443 (1985).
- 147.Hagiwara, N., Irisawa, H., Konegama, M.: Contribution of Two Types of Calcium Currents to the Pacemaker Potentials of Rabbits Sino-atrial Node Cells; *J. Physiol.* **395**, 233 (1988).
- 148.Litfield, J.T., Wilcoxon, F.J.: Acute and Chronic Inflammation; *Pharmacol. Exp. Ther.* **96**, 99 (1949).
- 149.Tozkoparan, B., Akgün, H., Ertan, M., Rübsemann, K.: Synthesis of Some Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones as Potential Platelet Aggregation Inhibitors; *Arch. Pharm.(Weinheim)* **328**, 169 (1995).
- 150.March, J.: Advanced Organic Chemistry; 3. Baskı , John Wiley and Sons, USA (1985).
- 151.Barrett, G.C.: Iodine as a "Non-Destructive" Color Reagent in Paper and Thin Layer Chromatography; *Nature* **194**, 1171 (1962).

152. Stahl, E.: Thin-Layer Chromatography; 2. Baskı, Springer-Verlag, New York (1969).
153. Hay, G.W., Lewis, B.A, Smith, F.: Thin-Film Chromatography in the Study of Carbohydrates; *J. Chromatog.* **11**, 497 (1963).
154. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B.: Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie; 3. Baskı, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1987).
155. Saraç, S., Ertan, M.: HPLC'de Kullanılan Kiral Stasyonier Fazlar; *H.Ü. Ecz. Fak. Der.* **16**, 39 (1996).
156. Spedding, M., Cavero, I.: Calcium Antagonists: A Class of Drugs with a Bright Future. Part II. Determination of Basic Pharmacological Properties; *Life-Sci.* **35**(6), 575 (1984).
157. Godfraind, T., Kaba, A.: Blockade or Reversal of the Contraction Induced by Calcium and Adrenaline in Depolarized Arterial Smooth Muscle; *Br. J. Pharmacol.* **36**, 549 (1969).
158. Rose, U.: Kalzium-Modulatoren vom Typ annelierter Dihydropyridine, Synthese und pharmakologische Wirkung; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **39**(II), 1393 (1989).
159. Rose, U.: Hexahydrochinolinone mit calciummodulatorischem Effekt-Synthese und pharmakologische Wirkung; *Arch. Pharm. (Weinheim)* **323**, 281 (1990).
160. Rose, U.: 5-Oxo-1,4-dihydroindenopyridines: Calcium Modulators with Partial Calcium Agonistic Activity; *J. Heterocycl. Chem.* **27**, 237 (1990).
161. Rose, U.: Vinylogous and Coupled Hexahydroquinolinones and Dihydropyridines with Calcium-Modulating Effects; *Pharm. Acta Helv.* **65**, 178 (1990).
162. Rose, U.: Synthesis and Pharmacological Activities of Calcium Modulatory Hexahydroquinolinones; *Arzneim.-Forsch./Drug Res* **41** (I), 199 (1991).
163. Rose, U., Dräger, M.: Synthesis, Configuration, and Calcium Modulatory Properties of Enantiomerically Pure 5-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylates; *J. Med. Chem.* **35**, 2238 (1992).
164. Randall, L.O., Selitto, J.J.: A Method for Measurement of Analgesic Activity of Inflammed Tissue; *Arch. Int. Pharmacodyn.* **111**, 409 (1957).
165. Goldstein, S., Shemano, I., Demeo, R., Beiler, M.J.: Antiinflammatory Activity of Several Irritants in Three Models of Experimental Inflammation in Rats; *Arch. Int. Pharmacodyn.* **67**, 39 (1967).
166. Garland, L.G., Smith, S.J., Sim, M.F.: A Device for the Rapid Measurement of Rat Foot Volume; *J. Pharm. Pharmac.* **20**, 236 (1968).
167. Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W.: Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat an Assay for Anti-inflammatory Drugs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111**, 544 (1962).
168. Emele, J.F., Shanaman, J.: Bradykinin Writhing: A Method for Measuring Analgesia; *Agent. Action.* **114**, 680 (1963).

- 169.Svensjö, E., Arfors, K.E., Arthurson, G., Rutili, G.: The Hamster Cheek Pouch Preparation as a Model for Studies of Macromolecular Permeability of the Microvasculature; *Uppsala. J. Med. Sci.* **83**, 71 (1978).
- 170.Kelicen, P.: Farelerde Hava Kesesi (Air-Pouch) İnflamasyon Modelinin Geliştirilmesi; H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara (1996).
- 171.Hulström, D., Svensjö, E.: Intravital and EM Study of Bradikinin-Induced Vascular Permeability Changes Using FITC-Dextran as a Traces; *J. Path.* **129**, 125 (1979).



T.C. YURISDİKTÖR MURAT
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Samsun'da doğdu. İlköğrenimini Muş, orta öğrenimini Kırşehir'de tamamladı. 1987 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldu. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. 1993 yılında "Biyolojik Etkili Kondanse Tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on Türevleri Üzerinde Çalışmalar" isimli tez ile yüksek lisans eğitimini tamamlayarak doktora çalışmasına başladı. Halen bu anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
FARMASÖTİK ARAŞTIRMA MERKEZİ