

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

**2-AMİNOPİRİMİDİNLERİN TEK-KAP ÇOK BİLEŞENLİ
SENTEZLERİ**

Şerife BOZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

Yozgat 2017

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

**2-AMİNOPİRİMİDİNLERİN TEK-KAP ÇOK BİLEŞENLİ
SENTEZLERİ**

Şerife BOZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

Bu tez çalışması TÜBİTAK'ın 115Z448'nolu proje desteği ile yapılmıştır.

Yozgat 2017

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 70110113008 numaralı öğrencisi Şerife BOZ'un hazırladığı "2-Aminopirimidinlerin tek-kap çok bileşenli sentezleri" başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 17/03/2017 Cuma günü saat 10'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI

Jüri Üyesi (Danışman) : Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Şerife SAÇMACI

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..27../.03../20..17 tarih ve ..09. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

27/03/2017

Doç. Dr. Fuat KÖKSAL
Müdür

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
GİRİŞ	1
1. PİRİMİDİNLER HAKKINDA LİTERATÜR BİLGİSİ	2
1.1. Pirimidinlerle İlgili Genel Bilgiler.....	2
1.2. 2-Aminopirimidin Bileşiklerinin Genel Sentezi Yöntemleri.....	3
1.3. 2-Aminopirimidin Yapısı İçeren Alkaloidler.....	5
1.4. 2-Aminopirimidin Yapısı İçeren İlaçlar.....	6
2. MATERYAL VE METOD	8
2.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	8
2.2. DeneYlerde Kullanılan Araç ve Cihazlar.....	8
2.3. DeneYde Kullanılan Metotlar.....	8
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	10
3.1. Başlangıç Bileşikleri Olarak Beta-Dikarbonil Bileşiklerinin Hazırlanması.....	10
3.2. 2-Aminopirimidinlerin Dört Bileşenli-Domino Reaksiyonu İle Sentez Çalışmaları.....	11
3.3. 2-Aminopirimidinlerin Genel Sentez Metodu (2a-j).....	13
3.4. Sentezlenen 2-Aminopirimidinlerin (2a-j) Spektroskopik Yapı Aydınlatılması.....	14
3.5. 2-Aminopirimidinlerin (2a-j) Oluşum Mekanizması.....	16
3.6. Sentezlenen Bileşikler ve Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	17
3.6.1. 1-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)etanon (2a).....	18
3.6.2. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(fenil)metanon (2b).....	19
3.6.3. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(p-tolil)metanon (2c).....	20

3.6.4. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(4-metoksifenil)metanon (2d).....	21
3.6.5. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(3,4-dimetoksifenil)metanon (2e).....	23
3.6.6. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(naftalen-2-il)metanon (2f).....	24
3.6.7. Metil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2g).....	26
3.6.8. Etil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2h).....	27
3.6.9. Metil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2i).....	28
3.6.10. Etil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2j).....	30
4. BULGULAR	32
4.1. 1-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)etanon (2a)	32
4.2. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(fenil)metanon (2b)	32
4.3. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(<i>p</i> -tolil)metanon (2c)	32
4.4. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(4-metoksifenil)metanon (2d).....	32
4.5. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(3,4-dimetoksifenil)metanon (2e).....	33
4.6. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(naftalen-2-il)metanon (2f).....	33
4.7. Metil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2g).....	33
4.8. Etil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2h).....	33
4.9. Metil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2i).....	33
4.10. Etil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2j).....	34
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36
ÖZGEÇMİŞ	38

2-AMİNOPİRİMİDİNLERİN TEK-KAP ÇOK BİLEŞENLİ SENTEZLERİ

Şerife BOZ

Bozok Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

2017; Sayfa: 39

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

ÖZET

Bu çalışmada bazı 4-alkil-5-açıl substitüelenmiş 2-aminopirimidin türevleri, tek-kap, çok bileşenli Domino reaksiyonu yöntemiyle sentezlenmiştir. Substrat olarak çok çeşitli beta-diketonların kullanımına elverişli metot ile on adet bileşik hazırlanmıştır. Bu ürünlerden yedisi orijinal olup diğer üç bileşik daha önce farklı metotla da rapor edilmiştir. Regio-selektif yöntem katalizör olarak %15 mol DBU ile % 90 verime kadar ulaşmıştır.

Ürünler kristallendirme ile saflaştırılmıştır ve yapıları, IR, ¹H and ¹³C NMR, mikro-analiz, HR-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 2-aminopirimidin, beta-dikarbonil bileşikleri, siyanamid, domino reaksiyonu

ONE-POT MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF 2-AMINOPYRIMIDINES

Şerife BOZ

Bozok University,
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master of Science Thesis,
Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

2017; Page: 39

ABSTRACT

In this study, 4-alkyl-5-acyl substituted 2-aminopyrimidine derivatives were synthesized *via* one-pot, multi-component domino reaction. Ten samples were prepared from the various beta-diketones are correspond for the new method. Seven products are newly and the other three compounds were reported from previous published method. The yields of the synthesis reach to %90 by means of %15 mol DBU, regioselectively.

The synthesized crude products have been purified by recrystallization technique from organic solvents and their structures IR, ^1H / ^{13}C NMR, elemental analysis, HR-MS. The structures of the prepared compounds were illuminated by means of IR, ^1H and ^{13}C NMR, micro-analyze methods.

Keywords: 4-Alkyl-5-acyl 2-aminopyrimidine, beta-diketones, cyanamide, domino reactione

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım sırasında bana her konuda yardımcı olan tez danıőmanım Sayın Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN'e, teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarım sırasında desteğini aldığım sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Bu tez çalıőmasını destekleyen ve bursiyer olarak bize katkı sağlayan TÜBİTAK'a teőekkürlerimizi sunarız (Proje no: 115Z448).



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Nükleik asitlerin içerdiği pirimidin bileşikleri.....	2
Şekil 2. Ürik asit ve alloksan.....	3
Şekil 3. 1,3-elektrofilik merkez içeren bir substratlardan pirimidin sentezleri.....	4
Şekil 4. 2-Aminopirimidin sentezi için guanidin bileşiğinin dolaylı olarak elde edildiği bir tepkime.....	4
Şekil 5. 2-Aminopirimidin sentezi için guanidin bileşiğinin dolaylı olarak elde edildiği bir ikinci bir yol.....	5
Şekil 6. Doğal kaynaklardan izole edilmiş bazı 2-aminopirimidin alkaloidler.....	5
Şekil 7. 2-Aminopirimidin türevi olan doğal bir amino asit.....	5
Şekil 8. Doğal bir bileşik olan B ₁ vitamini.....	6
Şekil 9. Doğal bir aminopirimidin türevi olan Bacimetrin.....	6
Şekil 10. 2-Aminopirimidin içeren piyasa bazı ilaçları.....	7
Şekil 11. Bazı başlangıç bileşiklerinin sentez yolu, [17].....	11
Şekil 12. Metil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat'ın ön sentezi.....	12
Şekil 13. 2g Bileşiğinin moleküler yapısı ve bazı proton ve karbon atomlarının NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.....	15
Şekil 14. 2a-j Bileşiklerinin, çok bileşenli-domino süreçli oluşum mekanizması...17	17
Şekil 15. 2a'nın ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	18
Şekil 16. 2a'nın HRMS spektrumu.....	18
Şekil 17. 2b'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	19
Şekil 18. 2b'nin HRMS spektrumu.....	20
Şekil 19. 2c'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	21
Şekil 20. 2c'nin HRMS spektrumu.....	21
Şekil 21. 2d'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	22
Şekil 22. 2d'nin HRMS spektrumu.....	22
Şekil 23. 2e'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	23
Şekil 24. 2e'nin HRMS spektrumu.....	24
Şekil 25. 2f'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	25

Şekil 26. 2f'nin HRMS spektrumu.....	25
Şekil 27. 2g'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	26
Şekil 28. 2g'nin HRMS spektrumu.....	27
Şekil 29. 2h'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	28
Şekil 30. 2h'nin HRMS spektrumu.....	28
Şekil 31. 2i'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	29
Şekil 32. 2i'nin HRMS spektrumu.....	29
Şekil 33. 2j'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	31
Şekil 34. 2j'nin HRMS spektrumu.....	31



TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Katalizör olarak organik bazların türü ve miktarının verime etkisi..... 12

Tablo 2. 2-Aminopirimidinlerin Dört Bileşenli-Domino Reaksiyonu Ile Sentezi, Elde Edilen Ürünler Ve Deneysel Veriler.....13



GİRİŞ

Pirimidin bileşikleri altılı halkaya sahip ve halkada 1,3-pozisyonlarında azot atomları içeren heterohalkalı bileşiklerdir. Bu bileşiklerin önemi sebebiyle, tez çalışmamızda, bazı pirimidin bileşiklerinin alternatif, yeni ve kolay bir sentez yönteminin araştırılması amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda 2-aminopirimidinlerin çok bileşenli-domino sentezini yapılarak on tane bileşik sentezlendi ve karakterize edildi. Sentez yolumuz için makul bir mekanizma önererek daha önceki sentez yollarına atıfla yeni yöntemin avantajını ortaya konuldu.



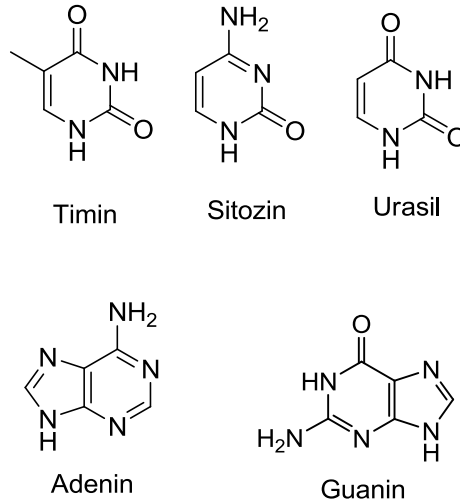
1. PİRİMİDİNLER HAKKINDA LİTERATÜR BİLGİSİ

Günümüzde pirimidin bileşikleri hakkında yayınlanmış birçok bilimsel çalışmalar bulunmaktadır. Pirimidinlerin özellikle ilaç sektöründeki önemi nedeniyle halen yeni ve güncel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tez konumuz, pirimidin türevleri arasında özel bir yere sahip olan 2-aminopirimidin bileşiklerinin yeni yöntemle sentezi olduğu için literatür bilgilerini bu alanda özelleştirerek aşağıda özetledik.

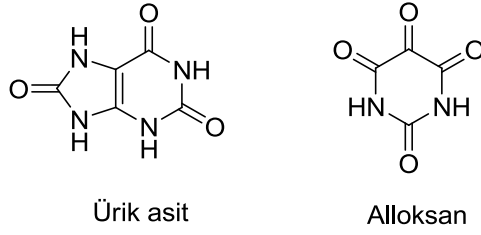
1.1. Pirimidinlerle İlgili Genel Bilgiler

DNA'nın fonksiyonel yapısına katkı sağlayan ve genetik alanındaki çalışmalar açısından önemli görülen nükleik asitler; Timin, Urasil, Sitozin olarak adlandırılan pirimidin halkası içerirler, [1,2]. Ayrıca Adenin, Guanin olarak adlandırılan imidazol halkası ile kaynaşmış pirimidin bileşikleri de, nükleik asitlerin yapısında bulunmaktadır [2]. Bu özelliği ile pirimidin bileşikleri doğal olarak ilk izole edilen ve ilk sentezlenen heterohalkalı bileşikler içerisinde yer almaktadır [3].



Şekil 1. Nükleik asitlerin içerdiği pirimidin bileşikleri.

Örneğin bilinen ilk pirimidin türevi alloksan, ürik asitin izole edilmesiyle ve oksitlenmesiyle Brugnatelli tarafından 1818'de elde edilmiştir [3].



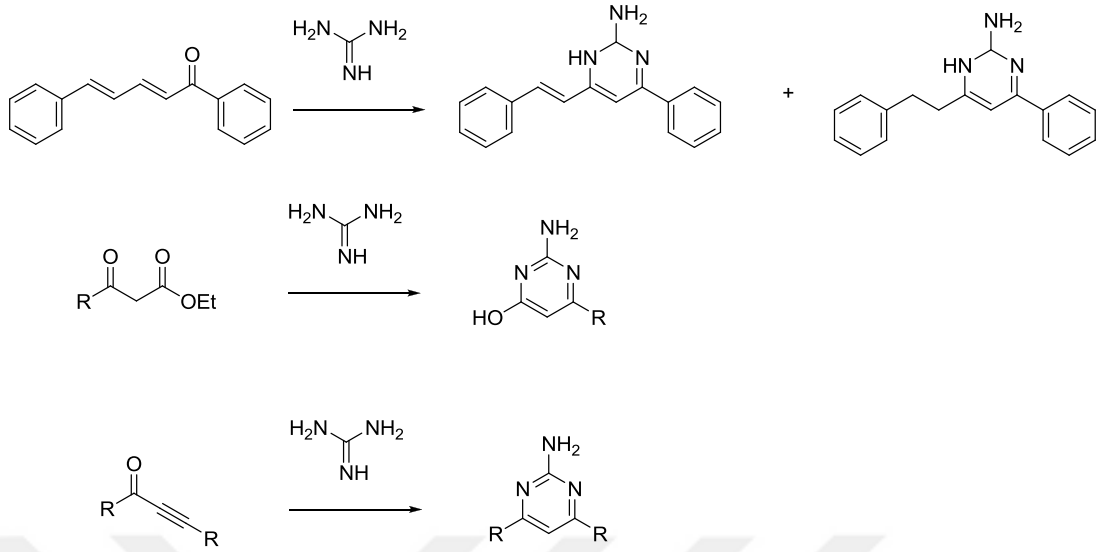
Şekil 2. Ürik asit ve alloksan.

Pirimidin halka sistemi ile ilgili sistematik çalışmalar Pinner ile başlamıştır, [4]. 1893 yılında sığır timus veya dalaktan sentetik timin hidrolizatları izole edilmiştir, [5]. Sitozin 1894 yılında sığır timusunun hidrolizden elde edilmiştir, [6]. Urasil 1900'de ilk olarak ringa spermden izole edilmiştir, [7]. Doğal bileşikler olarak karşımıza çıkan pirimidin türevleri bu tarihlerden sonra daha yoğun bir şekilde çalışılmış ve çeşitlendirilmiştir.

1.2. 2-Aminopirimidin Bileşiklerinin Genel Sentezi Yöntemleri

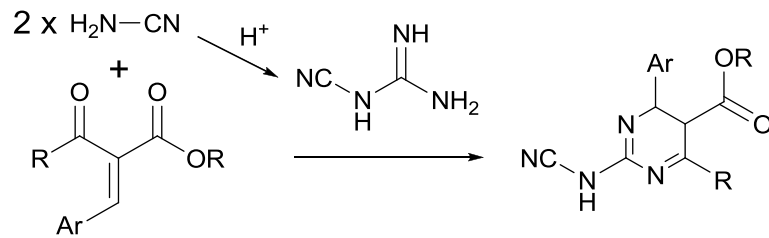
Doğal kaynaklardan karşımıza çıkan pirimidin bileşiklerinin sentezi için zaman içerisinde çok sayıda yenilikçi yöntemler ortaya konulmuştur. Bu yöntemler göz önüne alındığında farklı stratejiden söz edilebilir, [8].

Literatür incelendiğinde pirimidin bileşiklerinin sentezi için en sık başvurulan yöntemler guanidin veya üre bileşiklerinin 1,3-elektrofilik merkez içeren substratlarla etkileşimi şeklindedir, Şekil 3, [9, 10].



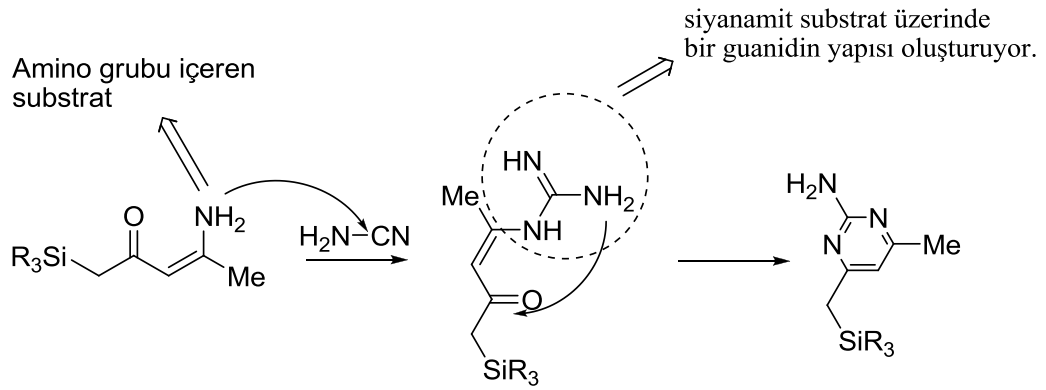
Şekil 3. 1,3-elektrofilik merkez içeren bir substratlardan pirimidin sentezleri.

2-Aminopirimidin bileşiklerinin sentezinde, nükleofil olarak guanidin türevlerinin doğrudan kullanılmasının yanı sıra, reaksiyon ortamında guanidin türevlerine dönüşebilen siyanamid de kullanılmıştır. Örneğin Hulme vd. asidik ortamda siyanamid bileşiğinin siyanoguanidine dönüştürerek 1,3-elektrofilik merkez içeren substratlardan yeni Biginelli bileşiklerini sentezlemiştir [11]. Bu metod Şekil 4’de görülmektedir.



Şekil 4. 2-Aminopirimidin sentezi için guanidin bileşiğinin dolaylı olarak elde edildiği bir tepkime.

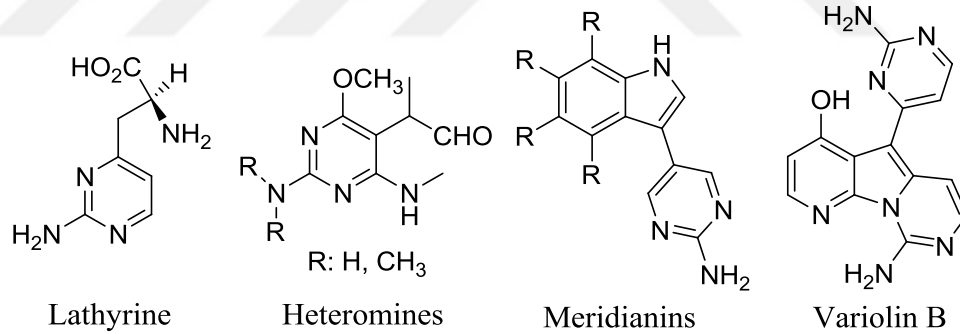
Guanidin türevlerinin nükleofil olarak kullanılmadığı bir başka yöntem de ise, substrat bir amino grubu içerir ve reaksiyon ortamına ilave edilen siyanamid bu substratın amino grubundan bağlanır. Böylece substrat üzerinde yine bir guanidin bölümü meydana gelir ve devam eden tepkime 2-aminopirimidin oluşumu ile sonlanır, [12], Şekil 5.



Şekil 5. 2-Aminopirimidin sentezi için guanidin bileşiğinin dolaylı olarak elde edildiği bir ikinci bir yol.

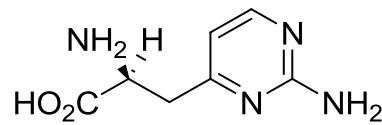
1.3. 2-Aminopirimidin Yapısı İçeren Alkaloitler

2-Aminopirimidin iskeleti, bazı doğal kaynaklardan elde edilmiş alkaloidlerde bulunmaktadır. Lathyrine, Heteromine türevleri, Meridianin türevleri ve Variolin B alkaloidleri bunlara örnektir, [13], Şekil 6.



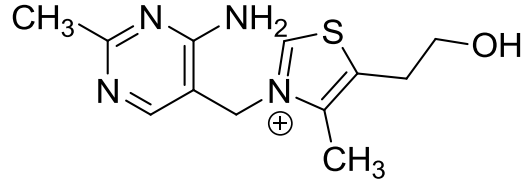
Şekil 6. Doğal kaynaklardan izole edilmiş bazı 2-aminopirimidin alkaloitler.

Doğada amino asit yapısında bulunan ve bir pirimidin türevi olan willardiine, *acacia willardiana* bitkisinden izole edilmiştir [13], Şekil 7.



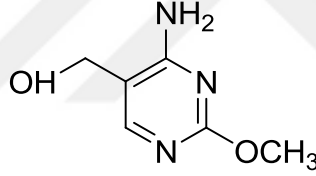
Şekil 7. 2-Aminopirimidin türevi olan doğal bir amino asit.

Thiamin (B₁ vitamini) doğal bir aminopirimidin türevidir. 1936 yılında Willeams tarafından ilk sentetik eldesi rapor edilmiştir, [14], Şekil 8.



Şekil 8. Doğal bir bileşik olan B₁ vitamini.

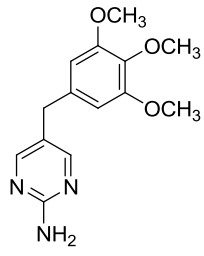
Diğer bir doğal aminopirimidin türevine örnek olarak, glikozit yapısı içermeyen ve antibiyotik etkisi olan Bacimetrin'i verebiliriz. Bu bileşik 1961 yılında Bacillus megatherium'dan izole edilmiştir [13, 15], Şekil 9.



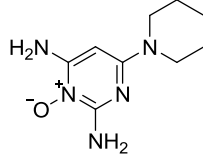
Şekil 9. Doğal bir aminopirimidin türevi olan Bacimetrin.

1.4. 2-Aminopirimidin Yapısı İçeren İlaçlar

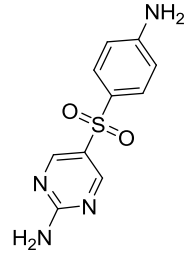
2-Aminopirimidin türevleri doğal materyallerde bulunmasına paralel olarak ilaçların aktif bileşiklerinde de karşımıza çıkmaktadır. Shanmugaiah vd. yakın zamanda yayınladığı bir makalede ticari olarak kullanılan bazı 2-aminopirimidin tipi ticari ilaçları derlemiştir, Şekil 10, [9, 16]. Bu ilaçlardan Aronixil; anti-atherosilerotik, thonzylamine; anti-histaminic, buspirone; anti-anksiyolitik etkiye sahiptir, [9, 16].



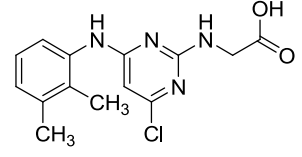
Trimethoprim



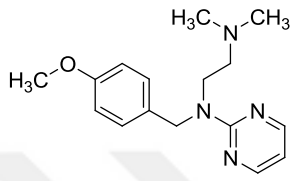
Minoxidil



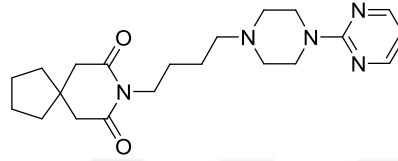
Sulfadiazine



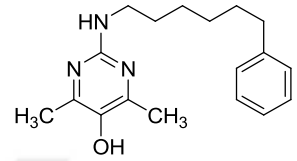
Aronixil



Thonzylamine



Buspirone



Enazadrem

Şekil 10. 2-Aminopirimidin içeren piyasa bazı ilaçları.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmalarımızda kullandığımız reaktifler ve çözücüler, Merck ve Sigma-Aldrich, firmalarından satın alınmıştır. Çözücü ve reaktifler ileri bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır.

2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Deneylerde kullandığımız cihazlar aşağıda listelenmiştir;

- LECO-932 CHNS-O elementel analiz cihazı,
- Perkin Elmer Spectrum Two FTIR&ATR cihazı,
- Heildoph markalı ısıtıcılı-manyetik karıştırıcı,
- Heildoph markalı rotary-evapatör,
- Bruker Avance 400 MHz NMR cihazı,
- Electrothermal 9200 marka erime noktası cihazı,
- Camag marka TLC lambası (254/366 nm)
- Heidolph marka vakum pompası.
- HR-MS Analizi: ESI iyonizasyon ile Agilent Technologies 6224 TOF LC/MS cihazı.

2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar

Çalışmalarımız ön-denemeler ile başlamıştır. Ön denemeler için reaksiyon çözücüsü olarak benzen, organik baz olarak 3-4 damla DBU ve reaksiyon süresi olarak 1 saat seçilmiştir. Tüm sentezlerimiz için bu şartlarda ürünler elde edilmiş ve elde edilen ham ürünlerin kristallendirme vasıtaları tespit edilmiştir. Saflaştırılan ürünler spektroskopik olarak analiz edildikten sonra verim artırmak için reaksiyonların süresi TLC ile takip edilmiş, kullanılan organik bazın niceliği ve niteliği reaktiflere

oranına göre taranmıştır. Böylece optimum verimler bulunmuştur. Son ürünler açık havada kurutulmuştur.

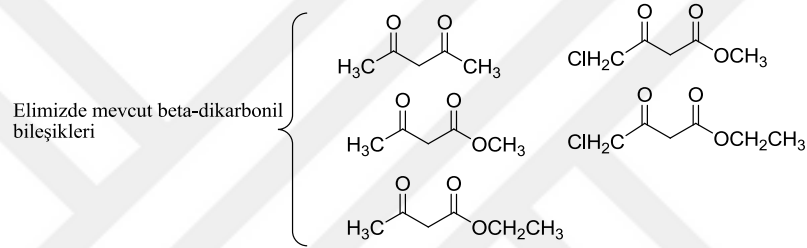
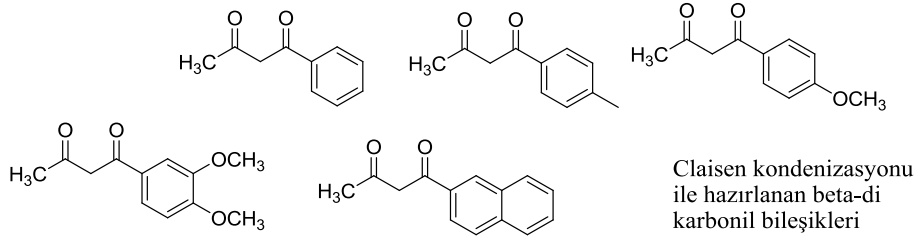
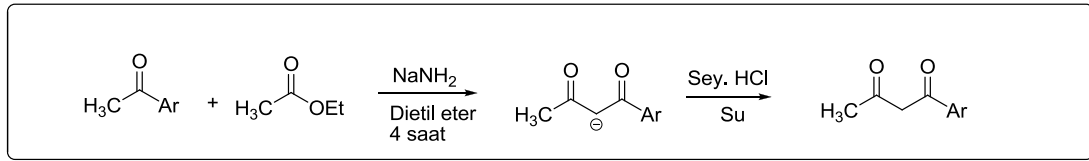
Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılması işlemlerinde; elementel analiz, IR, ^1H ve ^{13}C NMR cihazlarından yararlanılmıştır. Ürünlerin moleküler ağırlıkları ve kapalı formüllerinin kesin tespiti için HR-MS analizleri yapılmıştır.



3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Başlangıç Bileşikleri Olarak Beta-Dikarbonil Bileşiklerinin Hazırlanması

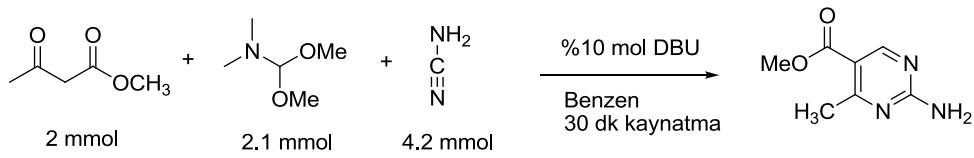
2-Aminopirimidin bileşiklerinin sentezinde başlangıç bileşikleri olarak kullanılacak beta-dikarbonil bileşiklerinin bir kısmını sentezledik. Bu sentez, tipik bir Claisen kondenzasyonu prosedürü ile gerçekleştirilmiştir, [17]. Sentezler için 10 mmol ketona yaklaşık 10 mL etil asetat ilave edilmiştir. Buzla soğutulan karışıma 12 mmol sodyum amit bazı ilave edilerek hızla karıştırılmıştır. Amonyak gazının çıkışı tamamlandığında (yaklaşık 2-3 saat) bir miktar eter daha ilave edilip oluşan katı ürün süzölmüş ve açık hava ortamında kurutulmuştur. Kurutulan katı tuz 100 mL soğuk suda karıştırılarak çözülmüş ve üzerine seyreltik HCl, ortam asidik oluncaya kadar ilave edilmiştir. Çöken beta-dikarbonil bileşikleri süzölerek kurutulmuştur. Bu bileşikler n-heksanda yeniden kristallenmiştir.



Şekil 11. Bazı başlangıç bileşiklerinin sentez yolu, [17].

3.2. 2-Aminopirimidinlerin Dört Bileşenli-Domino Reaksiyonu İle Sentez Çalışmaları

Beta-dikarbonil bileşiklerinden, metil asetoasetat'ın 0.232 g, 2 mmol'ü 10 mL benzende karıştırılıp kaynatılırken üzerine 0,250 g 2.1 mmol DMFDMA ilave edilmiştir. Daha sonra beta-dikarbonil bileşiğinin % 10 mol'ü olan 0.2 mmol 1,8-diazabisiklo[5.4.0]andek-7-ene (DBU) ilave dilmıştır. Bu işlemin devamında, oluşan koyu turuncu berrak benzen çözeltilisine siyanamit'in 4.2 mmol'ü (3 mL tetrahidrofuran çözeltilisinde çözerek) damla damla ilave edilmiştir (10 dk içerisinde). Müteakiben, çözelti 30 dakika kaynatılmıştır. Bu sırada viskoz renksiz bir çökelek cam balon dibine çökmekte ve çoğu zaman kristaller oluşmamaktadır. Süre sonunda oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon ortamından çözücü buharlaştırılarak ayrılmıştır. Kalıntının üzerine ilave edilen 1-2 mL 2-propanol ile oluşan beyaz kristaller süzülerek alınmış, dietileter ile yıkanmış ve desikatörde kurutulmuştur. Reaksiyon süresinin belirlenmesi, son ürünün oluşumunun TLC ile takip edilmesi ile belirlenmiştir. Hareketli faz olarak etil asetat kullanılmıştır. Verim % 77. İlgili tepkime denklemi Şekil 12'de görülmektedir.



Şekil 12. Metil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat'ın ön sentezi.

Bu sentezde katalizör olarak kullanılan organik bazın daha bir alternatifi olup olmadığını görmek ve de en uygun miktarını tespit etmek amacıyla aynı tepkimeyi başka bazlarda çalıştık. Tablo 1'de görüldüğü gibi aynı şartlarda trietilamin ve *N,N*-dimetilaminopiridin (DMAP) bazları daha düşük verim sağlarken katalizör kullanılmadığında ürün gözlenememiştir. Bu çalışmadan ortaya çıkan sonuca göre ilgili reaksiyonlarda DBU kullanılmalıydı. DBU'nun substrata göre % 15 mol miktarı ise en iyi verimi sağlamıştır.

Tablo 1. Katalizör olarak organik bazların türü ve miktarının verime etkisi.

NU	KATALİZÖR	% VERİM
1	-	-
2	Et ₃ N (10 mol %)	46
3	DMAP (10 mol %)	44
4	DBU (10 mol %)	77
5	DBU (5 mol %)	56
6	DBU (15 mol %)	93

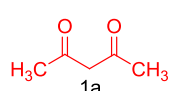
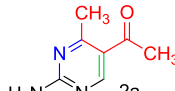
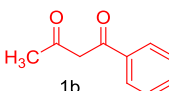

Bu veriler ışığında diğer tüm sentezler için aşağıda açıklanan genel sentez yöntemi oluşturulmuştur.

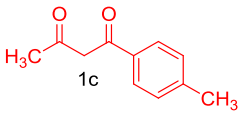
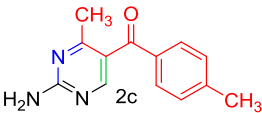
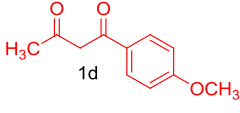
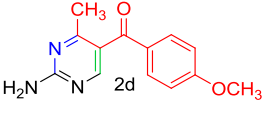
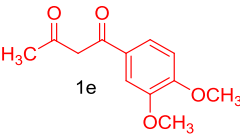
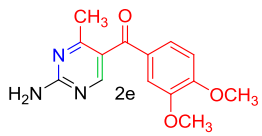
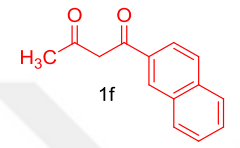
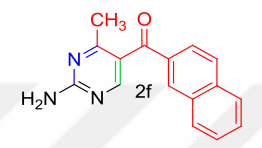
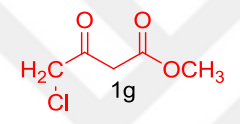
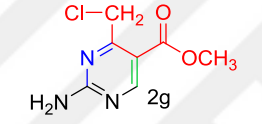
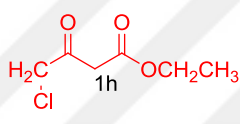
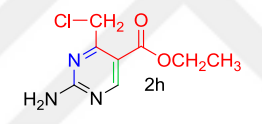
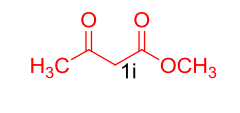
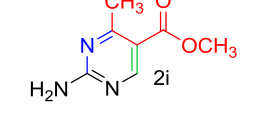
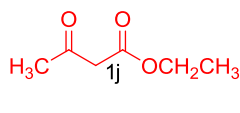
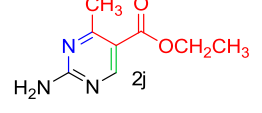
3.3. 2-Aminopirimidinlerin Genel Sentez Metodu (2a-j)

2 mmol β -dikarbonil bileşiğinin 10 mL benzendeki kaynayan çözeltisine, (0,250 g, 2,1 mmol) DMFDMA ve (0.046 g, 0,3 mmol) DBU eklenir. Daha sonra, 3 mL THF'de çözülmüş 0.177 g, 4,2 mmol siyanamid, benzen çözeltisine yaklaşık 10 dk içerisinde damla damla ilave edilir, müteakiben 30 dakika kaynatma işlemine devam edilir. Sonra çözücü döner buharlaştırıcı vasıtasıyla ayrılır ve kalıntıya 2-propanol ilave edilir. Oluşan beyaz kristaller krozeden süzülerek bir miktar dietileterle yıkanır ve kurutulur. Tüm bileşikler asetonitril veya n-bütanolde yeniden kristallendirilir.

Bu prosedüre göre sentezlenen tüm ürünlerin moleküler yapısı, başlangıç bileşikleri, erime noktaları ve reaksiyon verimleri Tablo 2'de görülmektedir. Sentezlediğimiz 10 bileşikten **2a** [18], **2i** [19] ve **2j** [20] daha önce tezimizin literatür kısmında belirttiğimiz yöntemlerden biri ile rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin spektral verileri bizim yöntemimizle elde edilen bileşiklerin spektral verileri ile uyumludur.

Tablo 2. 2-Aminopirimidinlerin dört bileşenli-domino reaksiyonu ile sentezi, elde edilen ürünler ve deneysel veriler.

No	β -Dikarbonil Bileşikleri	Ürünler	% Verim	EN (°C) EN Lit.
1	 1a	 2a	90	230-231 229 ^a
2	 1b	 2b	88	219-220

3			85	259-260
4			82	217-218
5			77	200-201
6			81	205-206
7			62	188-189
8			56	190-191
9			93	234-235 ^b
10			90	227-228 225-226 ^c

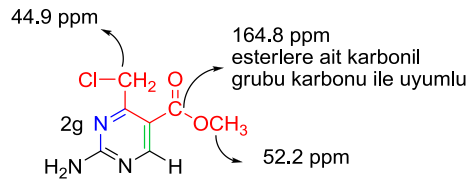
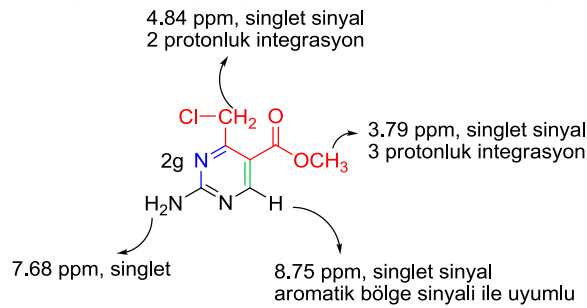
^a: Lit. [18] ^b: Lit. [19]; ^c: Lit. [18]

3.4. Sentezlenen 2-Aminopirimidinlerin (2a-j) Spektroskopik Yapı Aydınlatılması

Elde edilen 2-aminopirimidin bileşiklerinin (2a-j) HR-MS spektrumları önerilen yapıların kütesini tam olarak vermektedir. Elementel analiz sonuçları da ürünler için hesaplanan ilgili değerler ile uyumludur.

Ürünlerin, Tablo 2’de verilen moleküler yapıda olduğunu ispatlamak için ¹H ve ¹³C NMR spektrumları da alınmıştır. Bu spektrumlar toplu olarak tezimizin bulgular kesiminde verilmiştir.

2g bileşiğinin üzerinde yapının NMR değerleri ile uyumunu açıklayacak olursak, bu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda; 8,75 ppm'de piridin halkasının CH protonuna ait sinyal görülmüştür. Tüm ürünlerde (**2a-j**) bu proton 8,75 ppm'e yakın bölgede rezonans olmuştur ve aromatik halkanın oluştuğunun delilidir. Diğer yandan 7,68 ppm'de görülen 2 protonluk integrasyona ait singlet sinyal amino grubunun protonlarını göstermektedir. 4,84 ppm'de görülen singlet, klor atomu bağlı metilen grubunun iki protonunu göstermektedir. Ester grubunun OCH_3 protonları ise, 3,79 ppm'de gözlenmiştir. Bu veriler moleküler yapı üzerinde Şekil 13'de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu da yapı ile tam bir uyum içerisindedir, Şekil 13. Yedi adet sinyal ile bileşiğin eşdeğer olmayan tüm karbon atomları tespit edilmiştir. 164.8 ppm'de gözlenen sinyal ester grubunun karbonil karbonuna aittir. 167.1, 164.6, 162.4, 110.4 ppm'de görülen sinyaller aromatik halkanın dört karbon atomundan kaynaklanmaktadır. CH_2Cl grubunun karbonu 44.9 ppm'de rezonans olurken, OCH_3 karbonu 52.2 ppm'de ortaya çıkmıştır. Bileşiğin IR spektrumlarında, 1718 cm^{-1} 'de estere ait $\text{C}=\text{O}$ grubu titreşimleri ve 3323 cm^{-1} de NH gerilme titreşimleri gözlenmiştir.



Şekil 13. **2g** Bileşiğinin moleküler yapısı ve bazı proton ve karbon atomlarının NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.

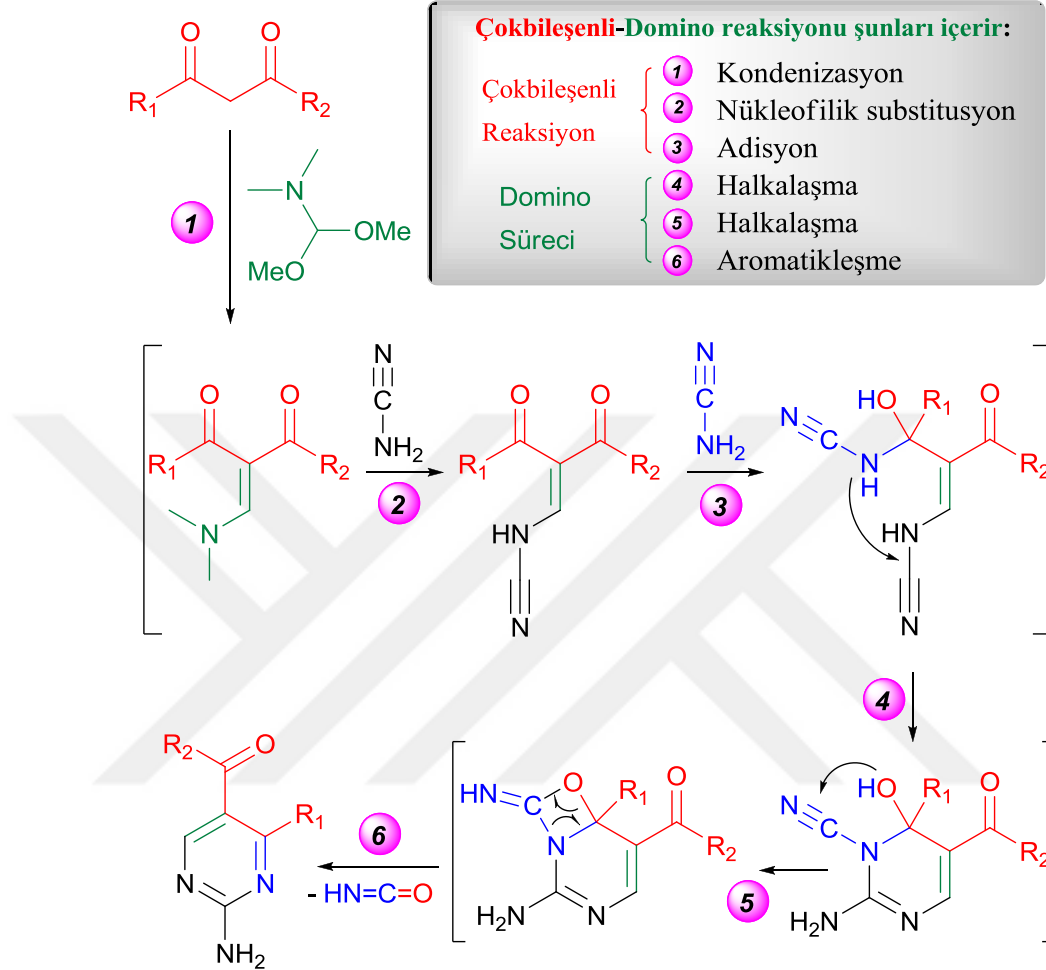
3.5. 2-Aminopirimidinlerin (2a-j) Oluşum Mekanizması

Muhtemel bir reaksiyon mekanizması Şekil 14’de görülmektedir. Beta-dikarbonil bileşikleri sıcak benzende DMFDMA ile bazik ortamda beta-enaminon türevlerini oluşturmaktadır. Burada DMFDMA’nın ortamda bulunan siyanamitle etkileşmesi, kaynayan benzenin sıcaklığında mümkün olmamıştır. Bu istenen bir durumdur çünkü siyanamitin de DMFDMA ile tepkime vermesi olasıdır.

Oluşan beta-enaminon türevleri, 2 eşdeğer miktardaki siyanamit ile kondenzasyon ve substitusyon tepkimesi vererek disiyanamit türevi oluşturur. Reaksiyonun bu bölümünde siyanamit beta-enaminon karbonillerinden sadece alkil grubuna sahip olanı ile etkileşirken, ester ve aroil gruplarına katılma yapmamaktadır. Bu durum keşfettiğimiz çok bileşenli domino tepkimesinin regio-seçici olduğunu göstermektedir.

Reaksiyonlar sonucu oluşan ve bir ara ürün olan disiyanamit bileşiğinin üzerinde bulunan NH grubunun diğer uçtaki CN grubuna nükleofilik atağı ile bir halkalaşma meydana gelir. Daha sonra halkada bulunan OH grubu, yakınındaki CN grubu ile kondense dörtlü bir halka daha oluşturarak yapıdan bir eşdeğer oranda izosiyanik asit ayırır. Böylece aromatik yapıda son ürün domino süreci ile meydana gelir. Bu tepkimelerde altının çizilmesi gereken önemli bir not da; siyanamit’in iki eşdeğer yerine bir eşdeğer miktarda kullanılması sonuç ürününü değiştirmemiş olmasıdır ancak tabi ki verim düşmektedir.

Sonuç olarak bu tez çalışması ile, 4 ve 5 pozisyonlarında fonksiyonel gruplar içeren 2-aminopirimidin bileşiklerinin sentezi için yeni bir mekanizma ortaya çıkmıştır. Tepkime çok bileşenli ve domino (Cascade) tipi bir reaksiyon süreci ile tek operasyonla, iyi verimlerle gerçekleşmektedir. Kullanılan reaktifler ve substrat kolayca elde edilebilen bileşiklerdir ve kısa bir tepkime süresinde regio-seçici olarak yapılmaktadır. İlgili mekanizmanın genelleşmesi için 10 bileşik sentezlenmiş olup bunlardan 3’ü daha önce farklı bir yoldan sentezlenmişti (Tablo 2’de literatür verildi). Rapor edilen bileşiklerle bizim sentezlediklerimizin spektral verilerinin uyum içinde olması bileşiklerimizin moleküler yapılarını önerdiğimiz şekilde olduğunu ispatlamaktadır.



Şekil 14. 2a-j Bileşiklerinin, çok bileşenli-domino süreçli oluşum mekanizması.

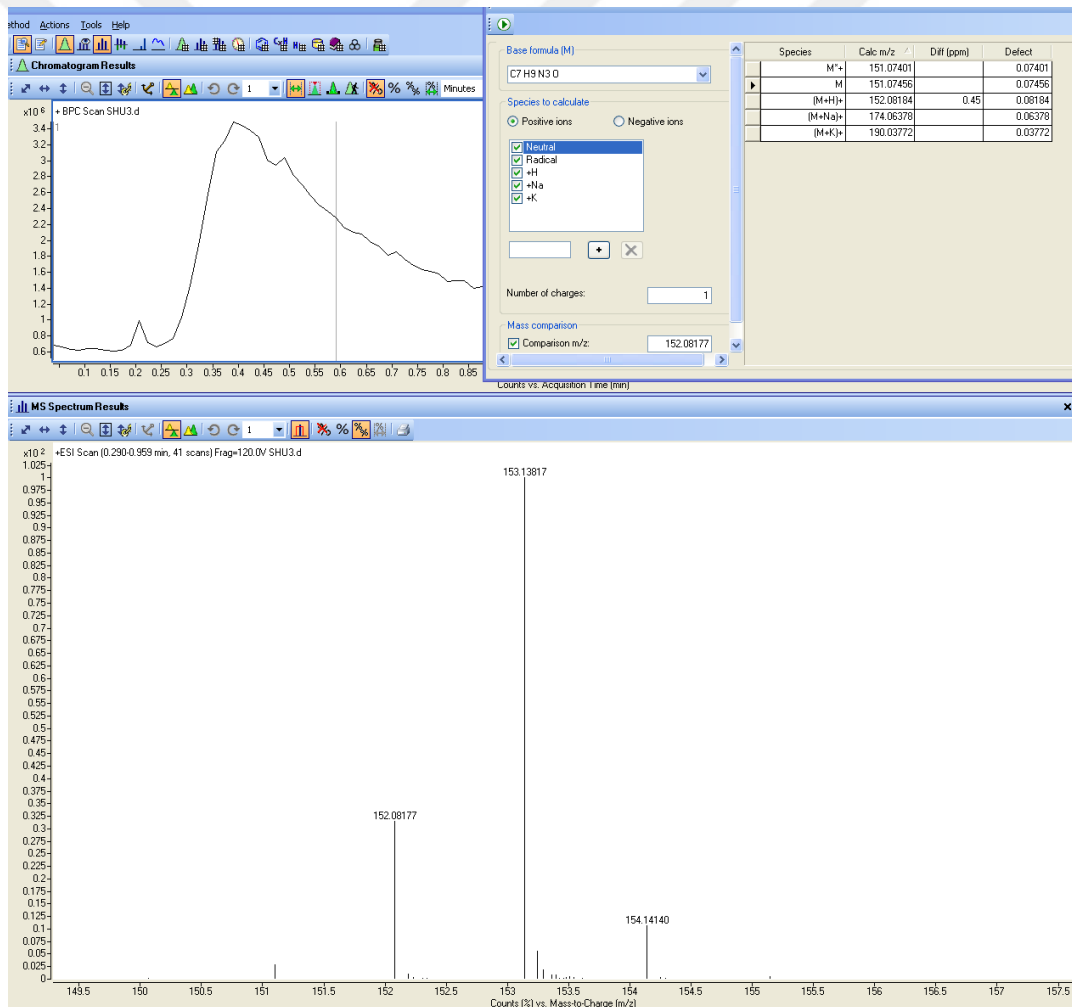
3.6. Sentezlenen Bileşikler ve Spektroskopik Verilerinin Değerlendirilmesi

3.6.1. 1-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)etanon (2a): Beyaz katı, verim 0,272 g, % 90; EN: 231–232 °C, (Lit. 229 °C); ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): 8.74 (s, 1H, Pr-CH), 7.36 (s, 2H, NH₂), 2.47 (s, 3H, COCH₃), 2.43 ppm (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz DMSO- d_6): 196.4 (C=O), 169.6, 163.7, 162.2, 119.8 (Ar-C), 28.5 (CH₃), 25.3 (CH₃) ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3329, 3167, 1675, 1631 cm^{-1} . HRMS (ESI) C₇H₉N₃O için hesaplanan m/z : 152.08184 [$M+H$]⁺; bulunan: 152.08177.

^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 15, HRMS spektrumu Şekil 16’da verilmiştir.

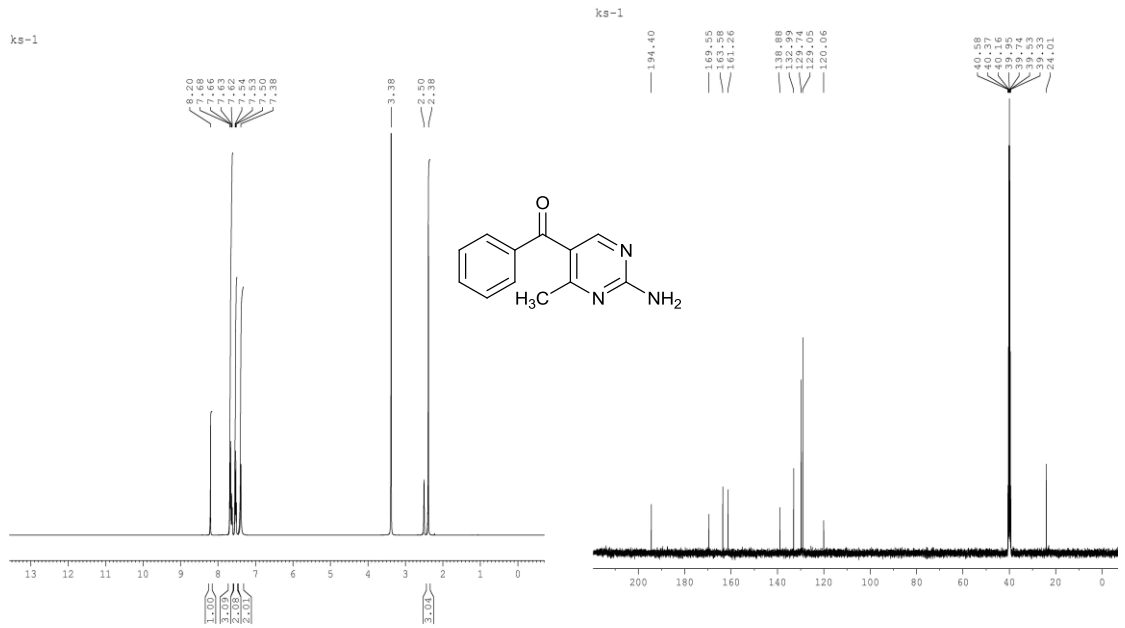


Şekil 15. 2a'nın ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

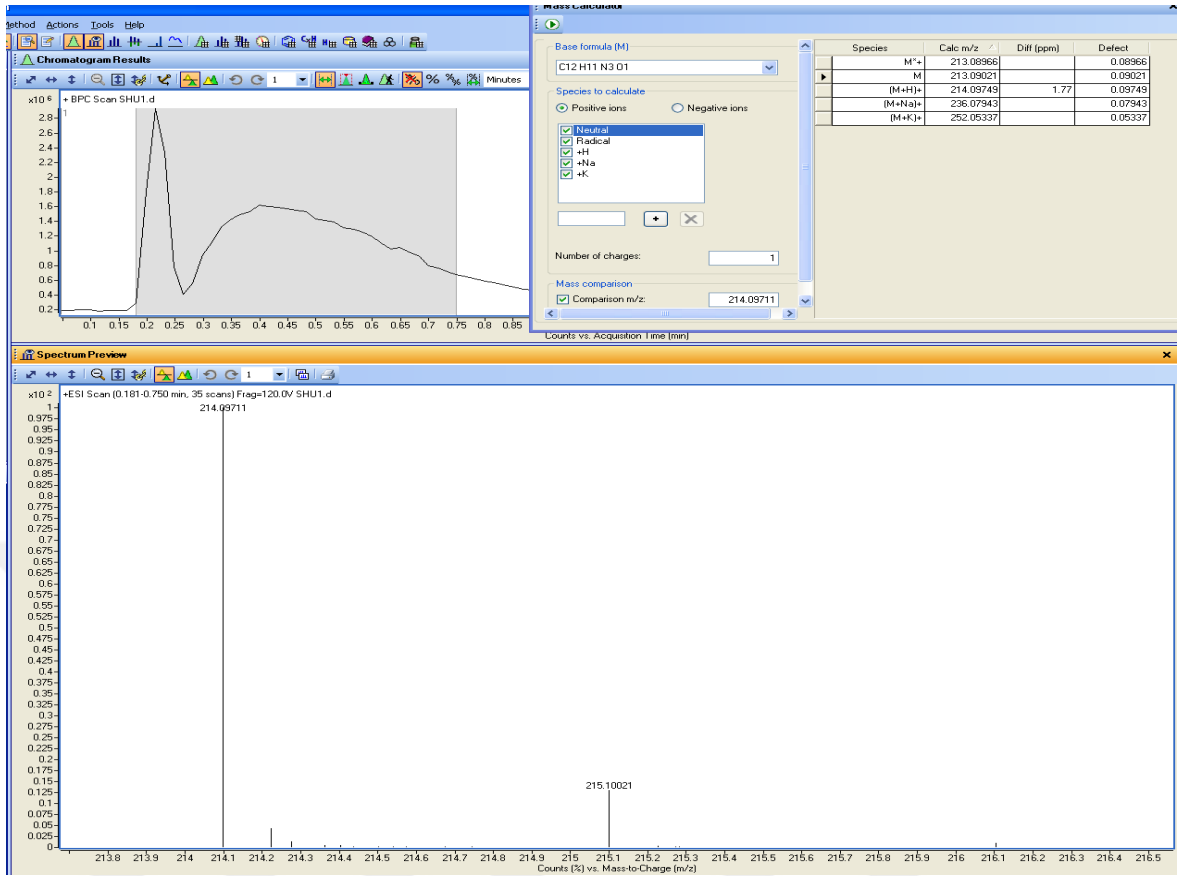


Şekil 16. 2a'nın HRMS spektrumu.

3.6.2. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(fenil)metanon (2b) Beyaz katı, verim 0.375 g, % 88; EN: 219–220 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.20 (s, 1H, Pr-CH), 7.68–7.50 (m, 5H, Ph-CH), 7.38 (s, 2H, NH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): 194.4 (PhC=O), 169.6, 163.6, 161.3, 138.9, 133.0, 129.7, 129.1, 120.1 (Ar-C), 24.0 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3357, 3279, 3100, 1675, 1645 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₂H₁₁N₃O için hesaplanan *m/z*: 214.09749 [M+H]⁺; Bulunan: 214.09711. ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 17, HRMS spektrumu Şekil 18’de verilmiştir.

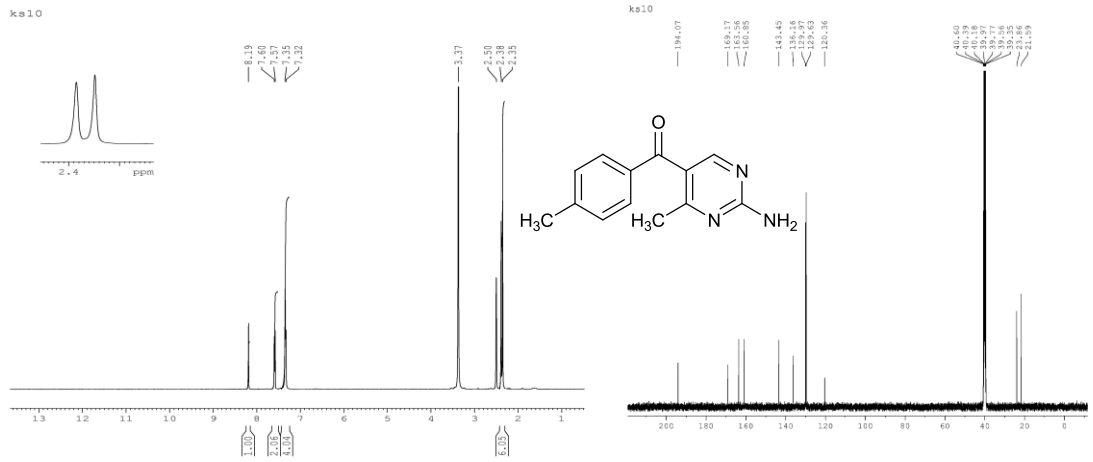


Şekil 17. 2b'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

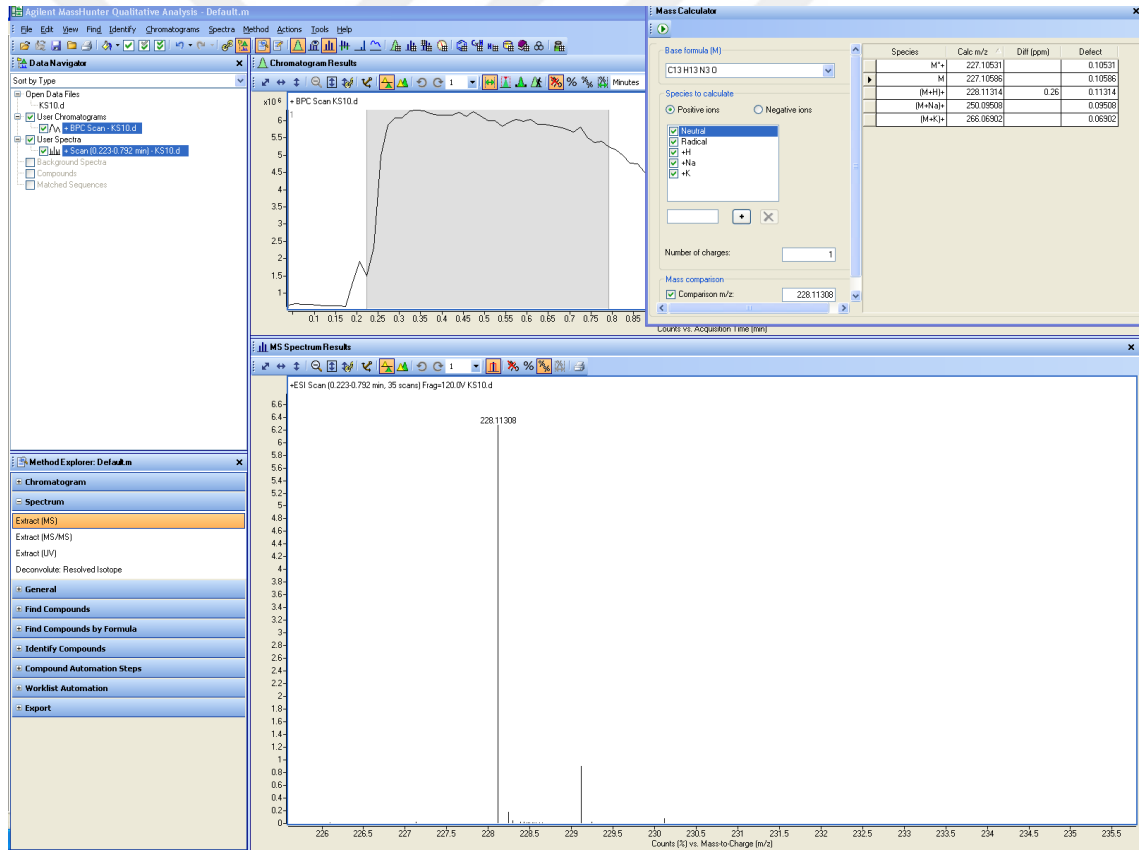


Şekil 18. 2b'nin HRMS spektrumu.

3.6.3. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(p-tolil)metanon (2c): Beyaz katı, verim 0,387 g, % 85; EN: 259–260 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): δ = 8.19 (s, 1H, Pr-CH), 7.60–7.35 (m, 4H, Ar-CH), 7.32 (s, 2H, NH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 194.1 (ArC=O), 169.2, 163.6, 160.9, 143.4, 136.2, 130.0, 129.6, 120.4 (Ar-C), 23.9 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3268, 3104, 1668, 1638 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₃H₁₃N₃O için hesaplanan *m/z*: 228.11308 [M+H]⁺; bulunan: 228.11314. ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 19, HRMS spektrumu Şekil 20'de verilmiştir.



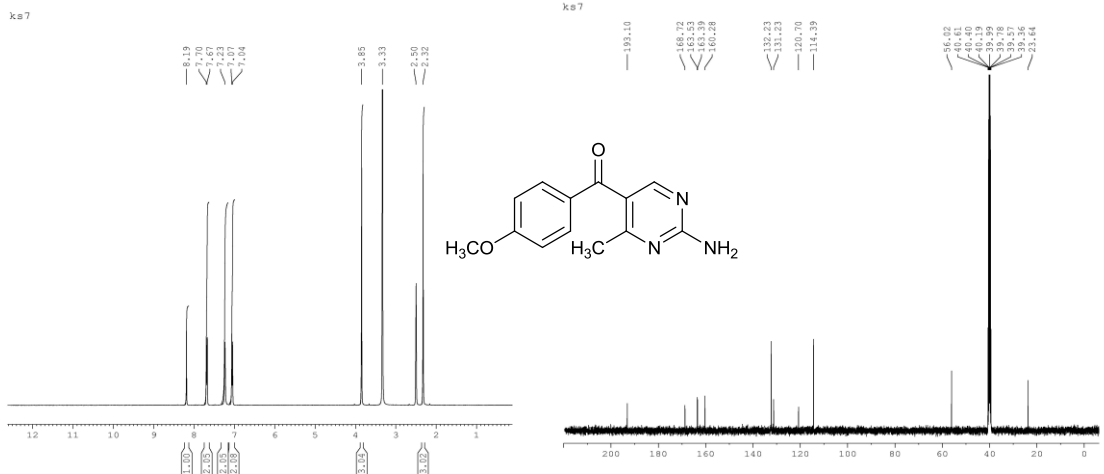
Şekil 19. 2c'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



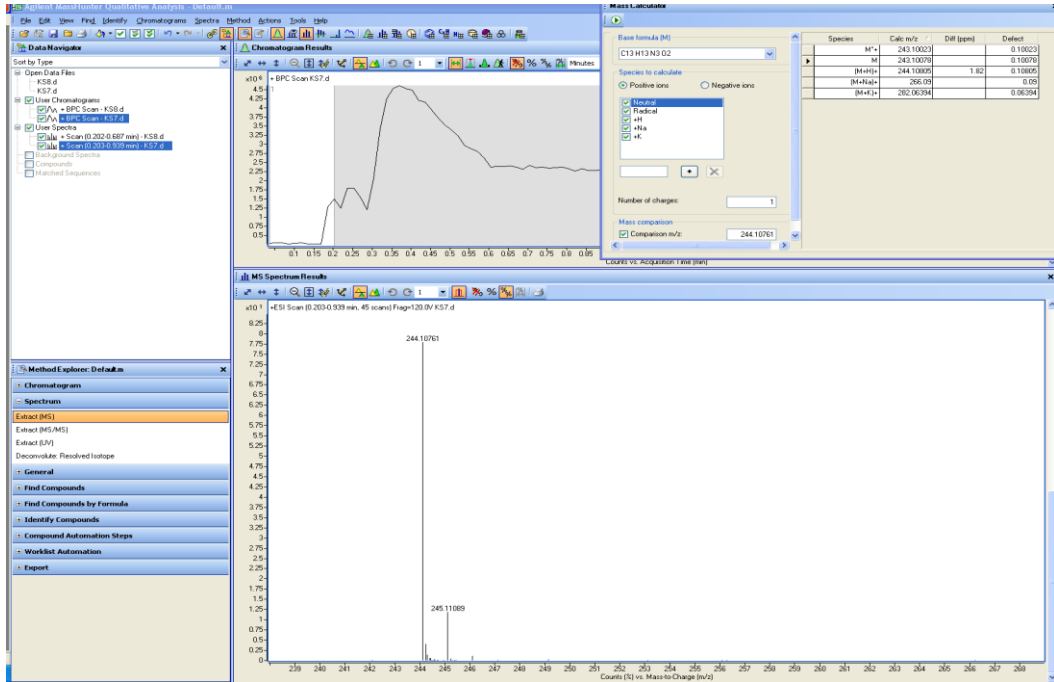
Şekil 20. 2c'nin HRMS spektrumu.

3.6.4. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(4-metoksifenil)metanon (2d): Beyaz katı, verim 0,399 g, % 82; EN: 217–218 °C; ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): δ = 8.19 (s, 1H, Pr-CH), 7.70–7.04 (m, 4H, Ar-CH), 7.23 (s, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃),

2.32 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 194.1 (C=O), 168.7, 163.5, 163.4, 160.3, 132.2, 131.2, 120.7, 114.4 (Ar-C), 56.0 (OCH₃), 23.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3329, 3175, 1681, 1631 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₃H₁₃N₃O₂ için hesaplanan *m/z*: 244.10805 [M+H]⁺; bulunan: 244.10761. ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 21, HRMS spektrumu Şekil 22’de verilmiştir.

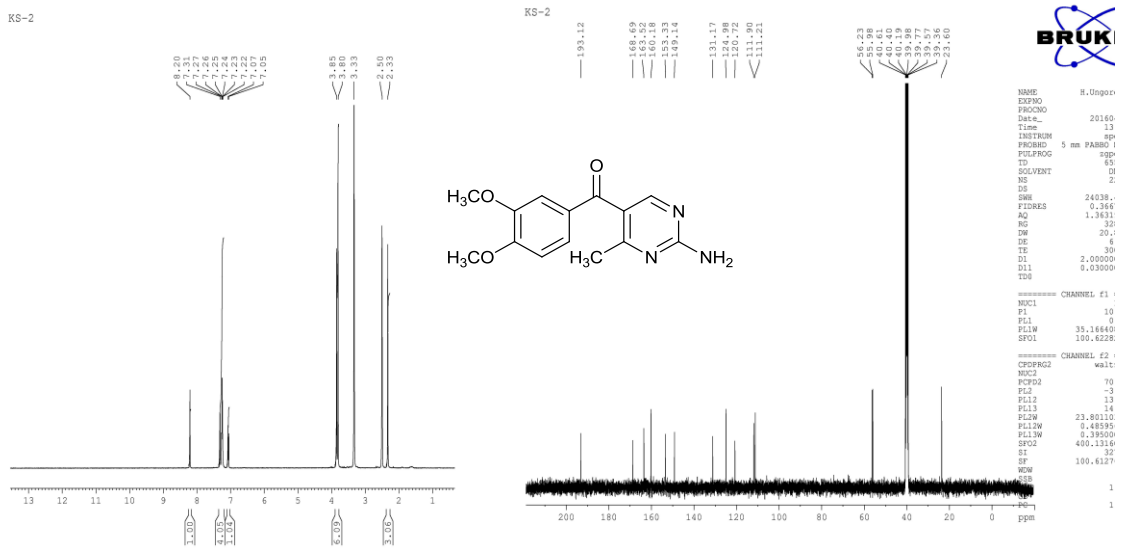


Şekil 21. 2d’nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

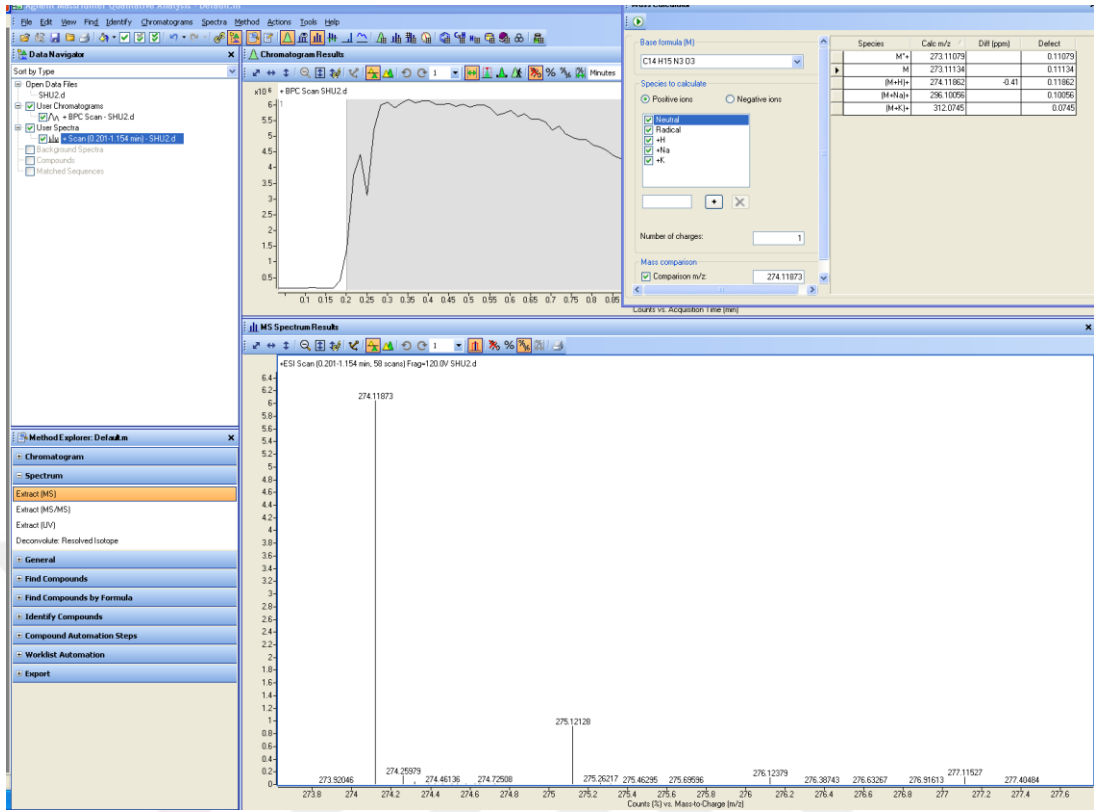


Şekil 22. 2d’nin HRMS spektrumu.

3.6.5. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(3,4-dimetoksifenil)metanon (2e): Beyaz katı, verim 0,420g, % 77; EN: 200–201 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.20 (s, 1H, Pr-CH), 7.31–7.05 (m, 3H, Ar-CH), 7.24 (s, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 193.1 (C=O), 168.7, 163.5, 160.2, 153.3, 149.1, 131.2, 125.0, 120.7, 111.9, 111.2 (Ar-C), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 23.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3336, 3191, 1680, 1631 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₄H₁₅N₃O₃ için hesaplanan *m/z*: 274.11862 [M+H]⁺; bulunan: 274.11873. ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 23, HRMS spektrumu Şekil 24’de verilmiştir.

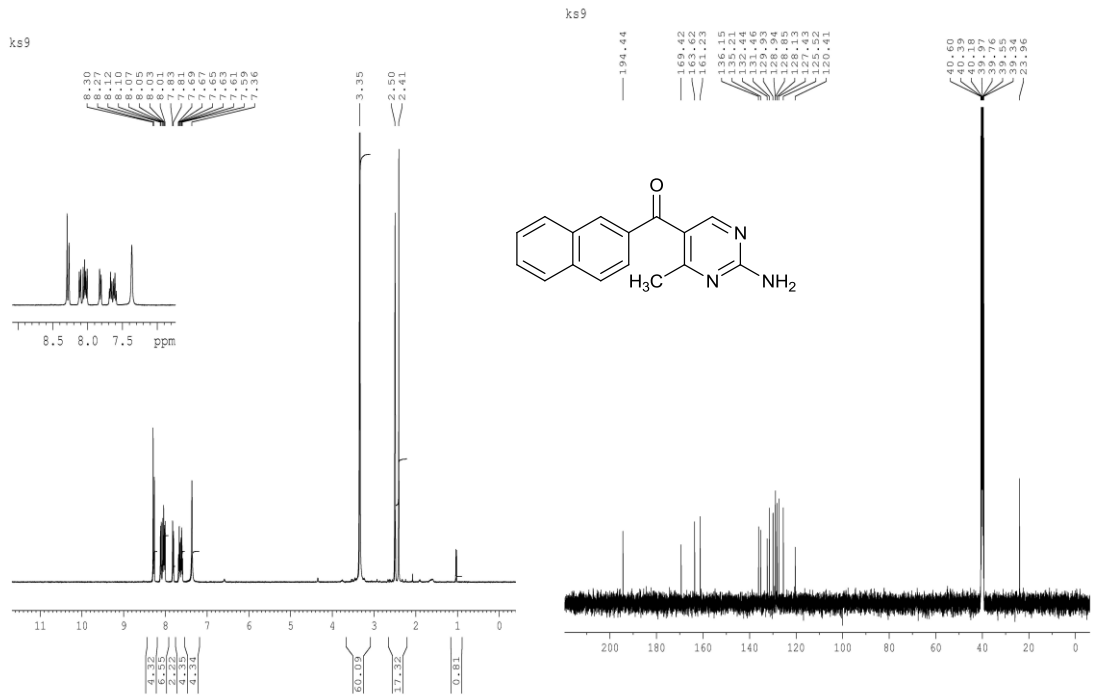


Şekil 23. 2e'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

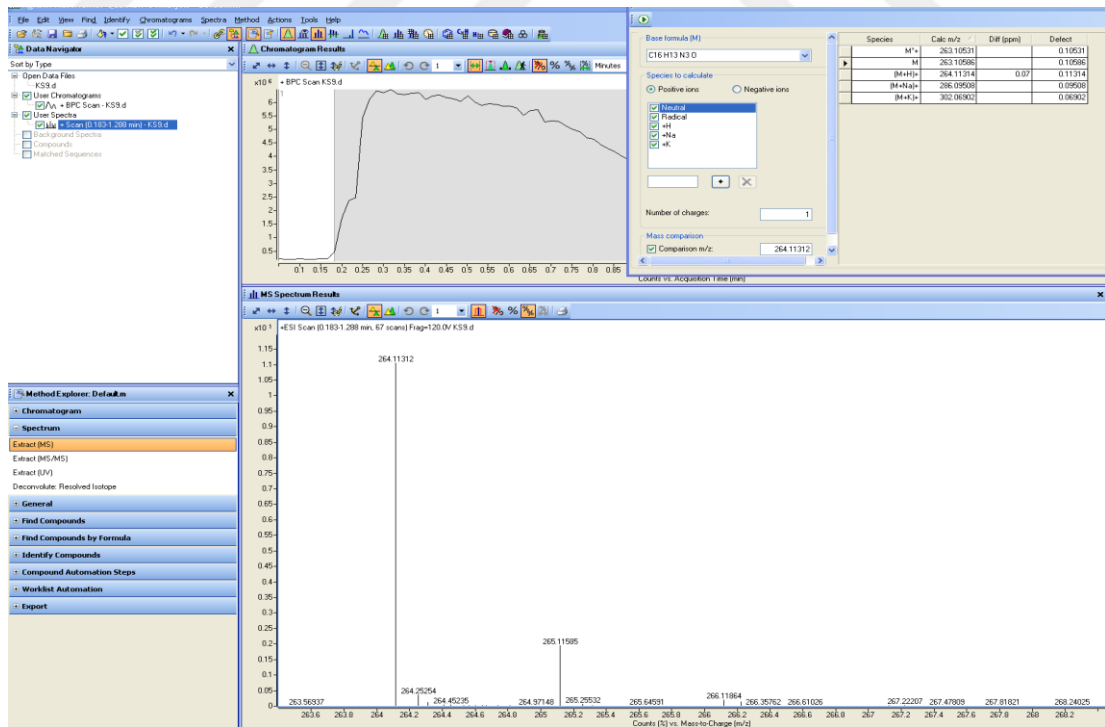


Şekil 24. 2e'nin HRMS spektrumu.

3.6.6. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(naftalen-2-il)metanon (2f): Beyaz katı, verim 0,426, % 81; EN: 205–206 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.30 (s, 1H, Pr-H), 8.27–7.61 (m, 7H, Ar-H), 7.36 (s, 2H, NH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 194.4 (C=O), 169.4, 163.6, 161.2, 136.2, 135.2, 132.4, 131.4, 130.0, 128.9, 128.8, 128.1, 127.4, 125.5, 120.4 (Ar-C), 24.0 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3272, 3113, 1673, 1644 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₆H₁₃N₃O için hesaplanan *m/z*: 264.11314 [M+H]⁺; bulunan: 264.11312. ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 25, HRMS spektrumu Şekil 26'da verilmiştir.

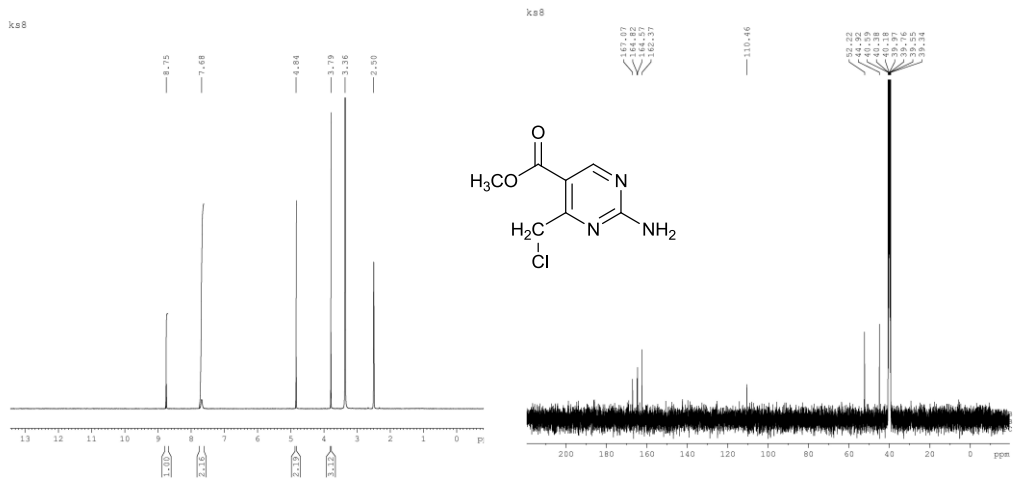


Şekil 25. 2f'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

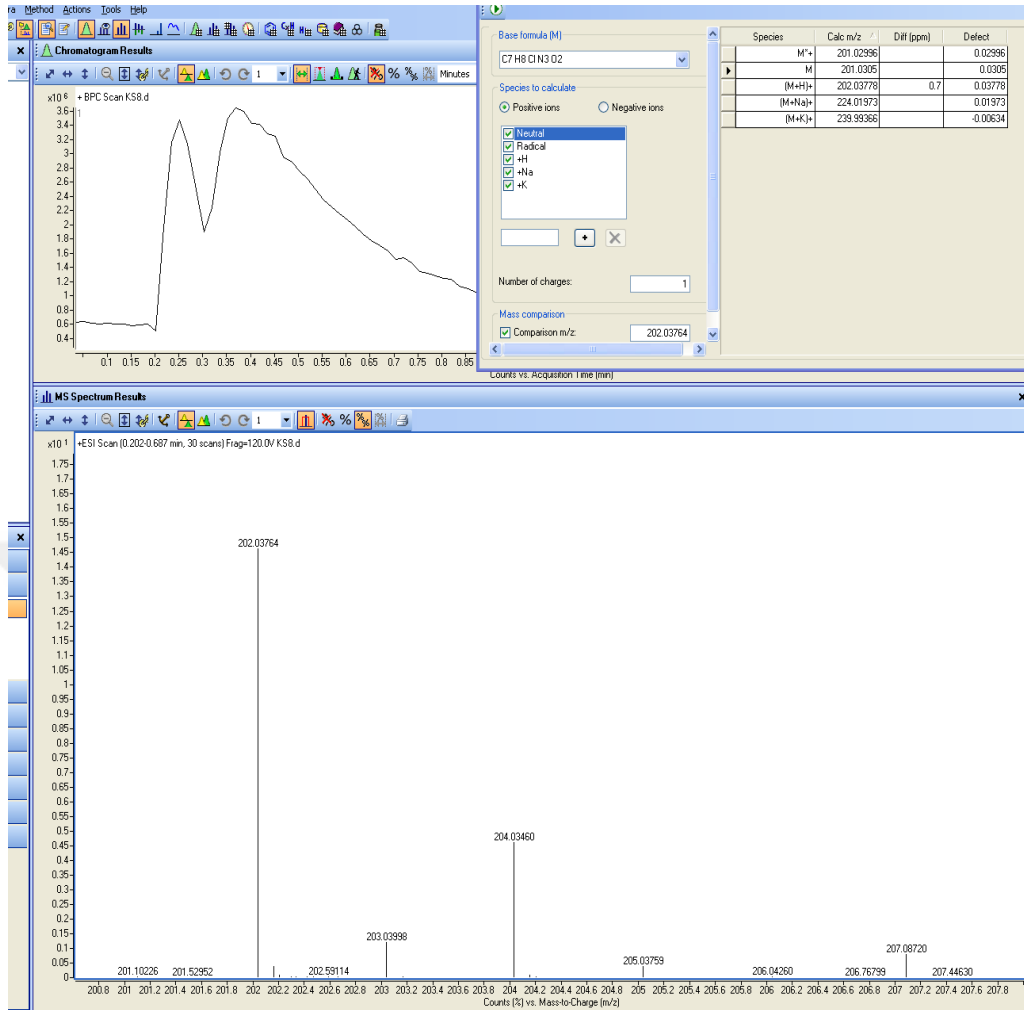


Şekil 26. 2f'nin HRMS spektrumu.

3.6.7. Metil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2g): Beyaz katı, verim 0,250 g, % 62; EN: 188–189 °C; ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): 8.75 (s, 1H, Pr-CH), 7.68 (s, 2H, NH $_2$), 4.84 (s, 2H, CH $_2$ Cl), 3.79 (s, 3H, OCH $_3$); ^{13}C NMR (100 MHz DMSO- d_6): 164.8 (C=O), 167.1, 164.6, 162.4, 110.4 (Ar-C), 52.2 (OCH $_3$), 44.9 (CH $_2$ Cl) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3323, 3163, 1718, 1664 cm^{-1} ; HRMS (ESI) C $_7$ H $_8$ ClN $_3$ O $_2$ için hesaplanan m/z : 202.03778 [$M+H$] $^+$; bulunan: 202.03764. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 27, HRMS spektrumu Şekil 28’de verilmiştir.

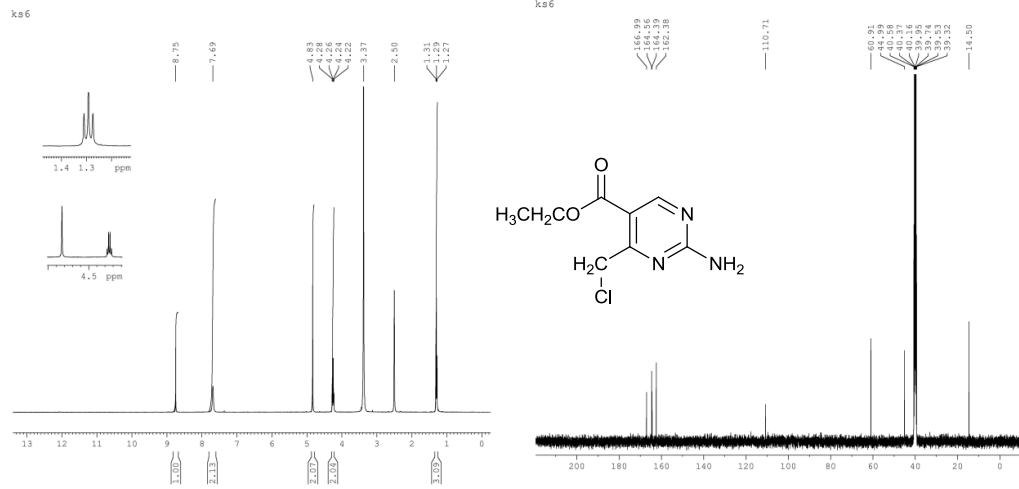


Şekil 27. 2g'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

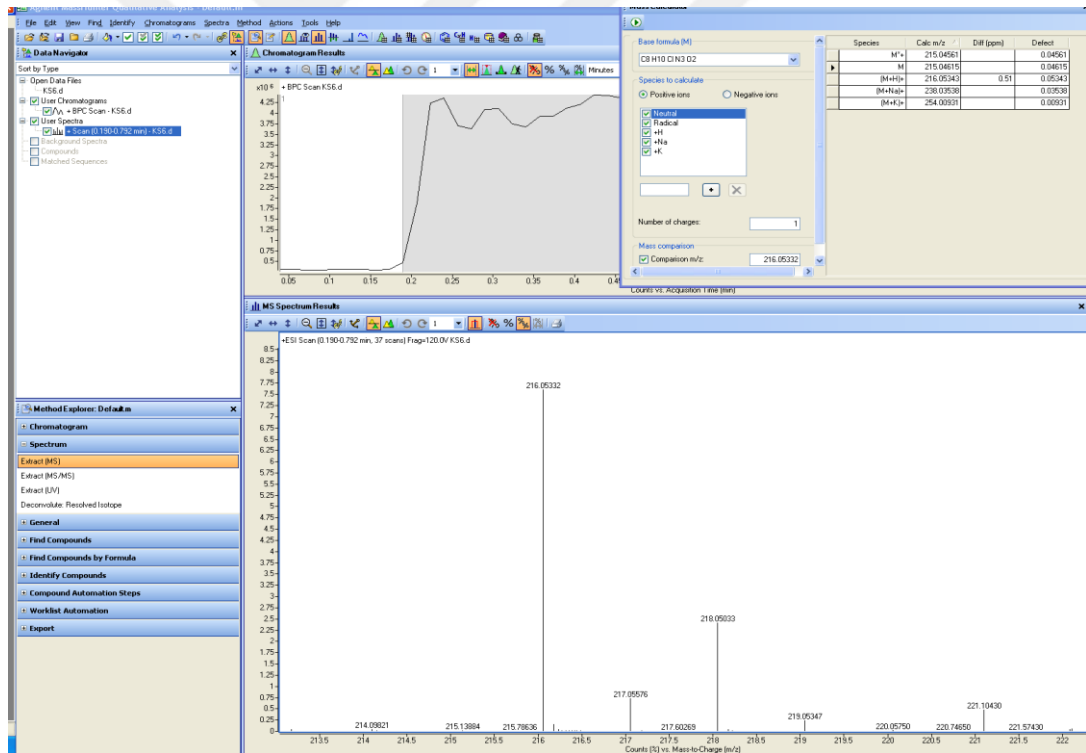


Şekil 28. 2g'nin HRMS spektrumu.

3.6.8. Etil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2h): Beyaz katı, verim 0,241 g, % 56; EN: 190–191 °C; ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): 8.75 (s, 1H, Pr-CH), 7.69 (s, 2H, NH $_2$), 4.83 (s, 2H, CH $_2$ Cl), 4.25 (q, 2H, OCH $_2$), 1.29 (t, 3H, OCH $_3$); ^{13}C NMR (100 MHz DMSO- d_6): 164.6 (C=O), 167.0, 164.4, 162.4, 110.7 (Ar-C), 60.9 (OCH $_2$), 45.0 (CH $_2$ Cl), 14.5 (CH $_3$) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3319, 3159, 1709, 1658 cm^{-1} ; HRMS (ESI) C $_8$ H $_{10}$ ClN $_3$ O $_2$ için hesaplanan m/z : 216.05343 [M+H] $^+$; bulunan: 216.05332. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 29, HRMS spektrumu Şekil 30'da verilmiştir.



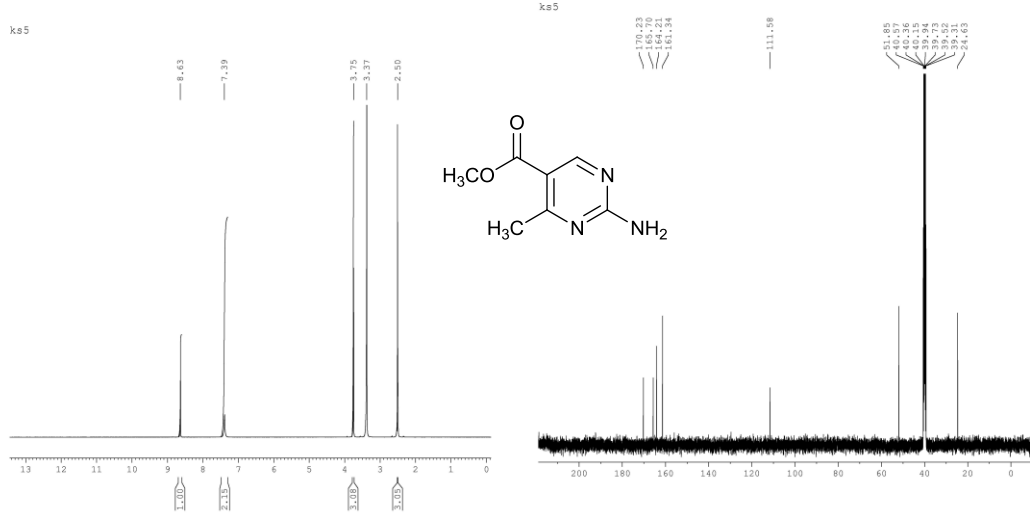
Şekil 29. 2h'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



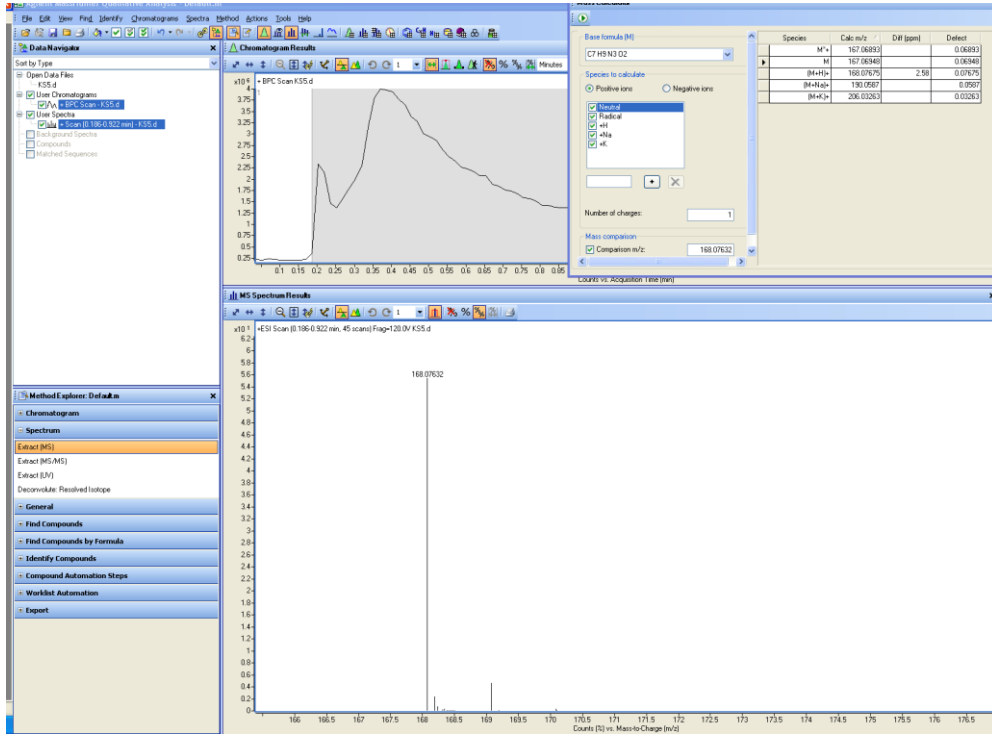
Şekil 30. 2h'nin HRMS spektrumu.

3.6.9. Metil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2i): Beyaz katı, verim 0,311 g, % 93; EN: 234–235 °C; ^1H NMR (400 MHz $\text{DMSO-}d_6$): 8.63 (s, 1H, Pr-CH), 7.39 (s, 2H, NH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz $\text{DMSO-}d_6$): 165.7 (C=O), 170.2, 164.2, 161.3, 111.6 (Ar-C), 51.9 (OCH_3), 24.6

(CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3329, 3165, 1675, 1631 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₇H₉N₃O₂ için hesaplanan m/z : 168.07675 [M+H]⁺; bulunan: 168.07632. ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 31, HRMS spektrumu Şekil 32’de verilmiştir.

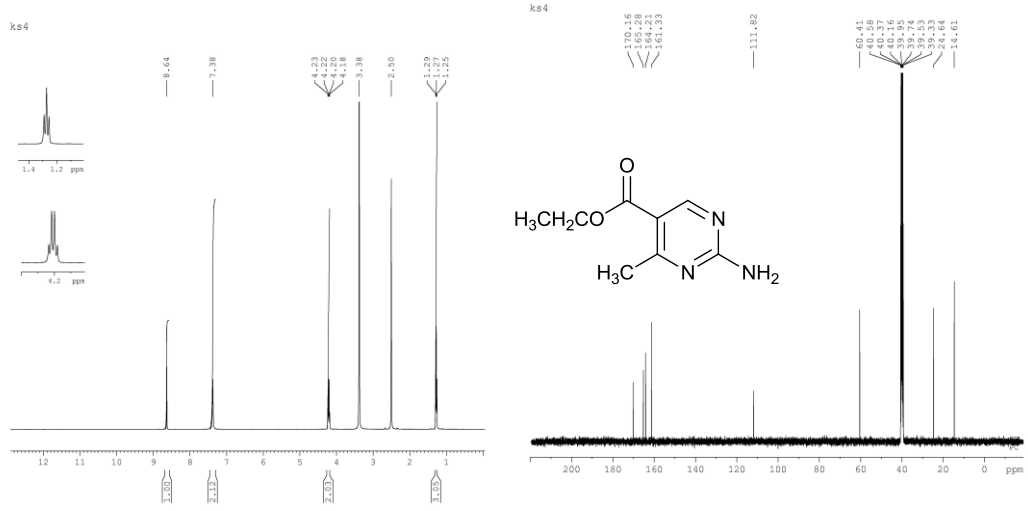


Şekil 31. 2i'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

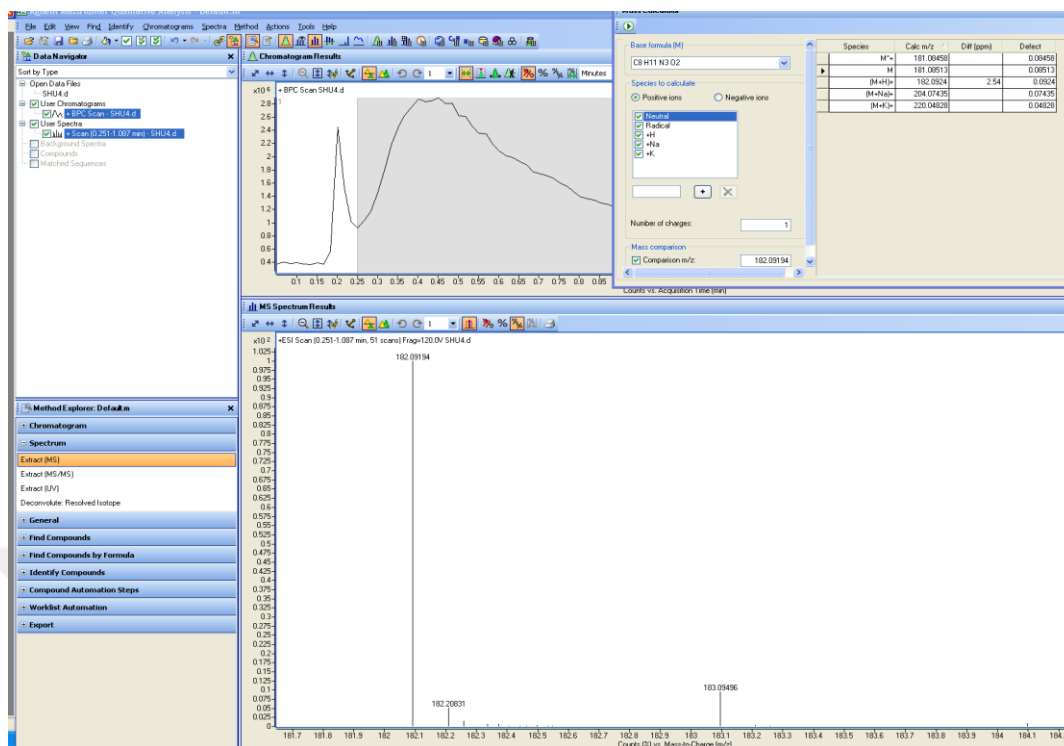


Şekil 32. 2i'nin HRMS spektrumu.

3.6.10. Etil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2j): Beyaz katı, verim 0,326 g, % 90; EN: 227–228 °C (Lit. 225-226 °C); ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): 8.64 (s, 1H, Pr–C), 7.38 (s, 2H, NH $_2$), 4.21 (q, 2H, OCH $_2$), 2.50 (s, 3H, CH $_3$), 1.27 (t, 3H, CH $_3$); ^{13}C NMR (100 MHz DMSO- d_6): 165.3 (C=O), 170.2, 164.2, 161.3, 111.8 (Ar–C), 60.4 (OCH $_2$), 24.6 (CH $_3$), 14.6 (CH $_3$) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3303, 3175, 1659, 1651, 1647 cm^{-1} ; HRMS (ESI) C $_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ için hesaplanan m/z : 182.09240 [$M+\text{H}$] $^+$; bulunan: 182.09194. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 33, HRMS spektrumu Şekil 34’de verilmiştir.



Şekil 33. 2j'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil 34. 2j'nin HRMS spektrumu.

4. BULGULAR

4.1. 1-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)etanon (2a): Beyaz katı, verim 0,272 g, % 90; EN: 231–232 °C, (Lit. 229 °C); ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.74 (s, 1H, Pr-CH), 7.36 (s, 2H, NH₂), 2.47 (s, 3H, COCH₃), 2.43 ppm (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 196.4 (C=O), 169.6, 163.7, 162.2, 119.8 (Ar-C), 28.5 (CH₃), 25.3 (CH₃) ppm. IR (ATR): ν_{\max} = 3329, 3167, 1675, 1631 cm⁻¹. HRMS (ESI) C₇H₉N₃O için hesaplanan *m/z*: 152.08184 [*M*+H]⁺; bulunan: 152.08177.

4.2. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(fenil)metanon (2b): Beyaz katı, verim 0,375 g, % 88; EN: 219–220 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.20 (s, 1H, Pr-CH), 7.68–7.50 (m, 5H, Ph-CH), 7.38 (s, 2H, NH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): 194.4 (PhC=O), 169.6, 163.6, 161.3, 138.9, 133.0, 129.7, 129.1, 120.1 (Ar-C), 24.0 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3357, 3279, 3100, 1675, 1645 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₂H₁₁N₃O için hesaplanan *m/z*: 214.09749 [*M*+H]⁺; Bulunan: 214.09711.

4.3. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(*p*-tolil)metanon (2c): Beyaz katı, verim 0,387 g, % 85; EN: 259–260 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): δ = 8.19 (s, 1H, Pr-CH), 7.60–7.35 (m, 4H, Ar-CH), 7.32 (s, 2H, NH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 194.1 (ArC=O), 169.2, 163.6, 160.9, 143.4, 136.2, 130.0, 129.6, 120.4 (Ar-C), 23.9 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3268, 3104, 1668, 1638 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₃H₁₃N₃O için hesaplanan *m/z*: 228.11308 [*M*+H]⁺; bulunan: 228.11314.

4.4. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(4-metoksifenil)metanon (2d): Beyaz katı, verim 0,399 g, % 82; EN: 217–218 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): δ = 8.19 (s, 1H, Pr-CH), 7.70–7.04 (m, 4H, Ar-CH), 7.23 (s, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 194.1 (C=O), 168.7, 163.5, 163.4, 160.3, 132.2, 131.2, 120.7, 114.4 (Ar-C), 56.0 (OCH₃), 23.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3329, 3175, 1681, 1631 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₃H₁₃N₃O₂ için hesaplanan *m/z*: 244.10805 [*M*+H]⁺; bulunan: 244.10761.

4.5. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(3,4-dimetoksifenil)metanon (2e): Beyaz katı, verim 0,420g, % 77; EN: 200–201 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.20 (s, 1H, Pr–CH), 7.31–7.05 (m, 3H, Ar–CH), 7.24 (s, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 193.1 (C=O), 168.7, 163.5, 160.2, 153.3, 149.1, 131.2, 125.0, 120.7, 111.9, 111.2 (Ar–C), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 23.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3336, 3191, 1680, 1631 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₄H₁₅N₃O₃ için hesaplanan *m/z*: 274.11862 [*M*+H]⁺; bulunan: 274.11873.

4.6. (2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)(naftalen-2-il)metanon (2f): Beyaz katı, verim 0,426, % 81; EN: 205–206 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.30 (s, 1H, Pr–H), 8.27–7.61 (m, 7H, Ar–H), 7.36 (s, 2H, NH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 194.4 (C=O), 169.4, 163.6, 161.2, 136.2, 135.2, 132.4, 131.4, 130.0, 128.9, 128.8, 128.1, 127.4, 125.5, 120.4 (Ar–C), 24.0 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3272, 3113, 1673, 1644 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₆H₁₃N₃O için hesaplanan *m/z*: 264.11314 [*M*+H]⁺; bulunan: 264.11312.

4.7. Metil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2g): Beyaz katı, verim 0,250 g, % 62; EN: 188–189 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.75 (s, 1H, Pr–CH), 7.68 (s, 2H, NH₂), 4.84 (s, 2H, CH₂Cl), 3.79 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 164.8 (C=O), 167.1, 164.6, 162.4, 110.4 (Ar–C), 52.2 (OCH₃), 44.9 (CH₂Cl) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3323, 3163, 1718, 1664 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₇H₈ClN₃O₂ için hesaplanan *m/z*: 202.03778 [*M*+H]⁺; bulunan: 202.03764.

4.8. Etil 2-amino-4-(klorometil)pirimidin-5-karboksilat (2h): Beyaz katı, verim 0,241 g, % 56; EN: 190–191 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.75 (s, 1H, Pr–CH), 7.69 (s, 2H, NH₂), 4.83 (s, 2H, CH₂Cl), 4.25 (q, 2H, OCH₂), 1.29 (t, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 164.6 (C=O), 167.0, 164.4, 162.4, 110.7 (Ar–C), 60.9 (OCH₂), 45.0 (CH₂Cl), 14.5 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3319, 3159, 1709, 1658 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₈H₁₀ClN₃O₂ için hesaplanan *m/z*: 216.05343 [*M*+H]⁺; bulunan: 216.05332.

4.9. Metil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2i): Beyaz katı, verim 0,311 g, % 93; EN: 234–235 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.63 (s, 1H, Pr–CH), 7.39

(s, 2H, NH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 165.7 (C=O), 170.2, 164.2, 161.3, 111.6 (Ar-C), 51.9 (OCH₃), 24.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3329, 3165, 1675, 1631 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₇H₉N₃O₂ için hesaplanan *m/z*: 168.07675 [*M*+H]⁺; bulunan: 168.07632.

4.10. Etil 2-amino-4-metilpirimidin-5-karboksilat (2j): Beyaz katı, verim 0,326 g, % 90; EN: 227–228 °C (Lit. 225-226 °C); ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 8.64 (s, 1H, Pr-C), 7.38 (s, 2H, NH₂), 4.21 (q, 2H, OCH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 1.27 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 165.3 (C=O), 170.2, 164.2, 161.3, 111.8 (Ar-C), 60.4 (OCH₂), 24.6 (CH₃), 14.6 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3303, 3175, 1659, 1651, 1647 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₈H₁₁N₃O₂ için hesaplanan *m/z*: 182.09240 [*M*+H]⁺; bulunan: 182.09194.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pirimidin türevleri, canlılardaki kalıtımın ve protein sentezinin anahtar yapılarından biridir. Doğal materyallerin içerisinde yaygın bir şekilde bulunmasına paralel olarak ilaç sektöründe çokça yararlanılan bileşiklerden biridir.

Pirimidin türevlerinin bu önemi, bilim insanlarının yeni türevlerin sentezi için yeni yöntemlere yönlendirmektedir. Literatür incelendiğinde halen birçok pirimidin bileşiklerinin biyo-fonksiyonlarını esas alan çalışmalar sıklıkla görülmektedir. Bu çalışmalara yapılacak en büyük katkılardan biri de pirimidin türevlerinin sentezinde yeni, kolay ve açılım getirici yöntemler keşfetmektir.

Kimyasal bileşiklerin sentezinde çok bileşenli Cascade (domino) tipi reaksiyonlar özel öneme sahiptir. Bu önem, sentezlenecek bileşiklerin daha kısa sürede, daha az işlem basamaklarında ve daha az kimyasal kullanılması avantajı sağlamasından kaynaklanmaktadır. Çünkü birçok işlem basamağı çok sayıda emek ve masraf getirmektedir.

Bu tez çalışmamızda pirimidin bileşiklerinin önemini göz önünde alarak, beta-dikarbonil bileşiklerinin, DMFDMA ve siyanamid ile çok bileşenli-Cascade reaksiyonundan yeni 2-aminopirimidin türevlerini elde etmeyi amaçladık.

Beta-dikarbonil bileşiklerinin, DMFDMA ve siyanamid ile reaksiyonları benzen çözeltisi içerisinde %15 mol DBU varlığında yaklaşık bir saatte %56-90 arası verimlerle tamamlanmaktadır. Beta-dikarbonil bileşiklerinin sıcak benzen çözeltisinde DMFDMA ile beta-enaminon oluşturması ile başlayan tepkime, oluşan beta-enaminonun iki ekivalent siyanamid ile tepkimesinden aromatik yapıda bir ürüne dönüşmüştür. Tepkime ortamı hazırlandıktan sonra herhangi bir müdahale olmadan reaktifler regio-selektif olarak 2-aminopirimidin türevlerini vermektedir. Daha önce rapor edilmiş yöntemle göre elde edilmiş bazı bileşiklerin spektral verileri yeni yöntemin ürünlerinin spektral verileri ile uyumu sentezlenen bileşiklerin açık moleküler yapısını ispatlamaktadır. Sonuç olarak literatüre 2-aminopirimidin sentezi için yeni kolay ve genel bir protokol kazandırdık.

KAYNAKLAR

- [1] Rosemeyer, H., The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products, *Chem, Biodiv.* 1, 361-401, 2004.
- [2] Harshalata, D., Hj, D., Chandrakar, K., Pharmacological Potentials of Pyrimidine Derivative: A Review, *Asian j. Pharm. Clin. Res.* 8(4), 171-177, 2015.
- [3] Lagoja, I. M., Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds, *Chemistry Biodiversity*, 2, 1-50, 2005.
- [4] Pinner, A., Ueber die Einwirkung von Acetessigäther auf die Amidine. Pyrimidine, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 18(1), 759-763, 1885.
- [5] Kossel, A., Nevmann, A., On thymine, a cleavage product of nucleic acid, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 26, 2753-2756, 1893.
- [6] Kossel, A., Nevmann, A., Preparation and cleavage products of nucleic acids (adenic acid), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 27, 2215-2222, 1894.
- [7] Ascoli, A., Ueber ein neues Spaltungsprodukt des Hefenucleins, *Z. Physiol. Chem.* 31, 161-164, 1900.
- [8] Merugu, R., Garimella, S., Balla, D., Kalyani, S., Synthesis and Biological Activities of Pyrimidines: A Review, *Int. J. PharmTech. Res.* 8(6), 88-93, 2015.
- [9] Nagarajan, S., Shanmugavelan, P., Sathishkumar, M., Selvi, R., Ponnuswamy, A., Harikrishnan, H., Shanmugaiah, V., Murugavel, S., An Eco-friendly and Water Mediated Product Selective Synthesis of 2-Aminopyrimidines and Their in Vitro Anti-bacterial Evaluation, *Bioor. Med. Chem. Lett.* 24, 4999–5007, 2014.
- [10] Benderitter, P., Junior, J. X. de A., Schmitta, M., Bourguignona, J. J., 2-Amino-6-iodo-4-tosyloxypyrimidine: A Versatile Key Intermediate for

Regioselective Functionalization of 2-Aminopyrimidines in 4- and 6-Positions, *Tetrahedron*, 63, 12465–12470, 2007.

- [11] Hulme, R., Zamora, O. D. P., Mota, E. J., Pastén, M.A., Contreras-Rojas, R., Miranda, R., Valencia-Hernández, I., Correa-Basurto, J., Trujillo-Ferrara, J., Delgado, F., Cyanamide: A Convenient Building Block to Synthesize 4-Aryl-2-Cyanoimino-3,4-Dihydro-1*H*-Pyrimidine Systems via A Multicomponent Reaction, *Tetrahedron*, 64(15), 3372-3380, 2008.
- [12] Gonzalez-Nogal, A. M., Gonzalez-Ortega, A., Sanudo, M. C., Synthesis of Silylated-enaminones and Applications to the Synthesis of Silyl heterocycles, *Tetrahedron Lett.* 42, 8981–8984, 2001.
- [13] Lagoja, I. M., Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds, *Chemistry Biodiversity*, 2, 1-50, 2005.
- [14] Williams, R. R., Cline, J. K., Synthesis of Vitamin B1, *J. Am. Chem. Soc.*, 58 (8), 1504–1505, 1936.
- [15] Reddick, J. J., Saha, S., Lee, J. M., Melnick, J. S., Perkins, J., Begley, T. P., The Mechanism of Action of Bacimethrin, a Naturally Occurring Thiamin Antimetabolite, *Bioor. Med. Chem. Lett.* 11, 2245–2248, 2001.
- [16] Selvam, T. P., James, C. R., Dniandev, P. V., Valzita, S. K., A Mini Review of Pyrimidine and Fused Pyrimidine Marketed Drugs, *Research in Pharmacy* 2(4), 01-09, 2012.
- [17] Berti, F., Bincoletto, S., Donati, I., Fontanive, G., Fregonese, M., Benedetti, F., Albumin-directed Stereoselective Reduction of 1,3-Diketones and β -Hydroxyketones to Anti Diols, *Org. Biomol. Chem.*, 9(6), 1987-1999, 2011.
- [18] Mosti, L., Menozzi, G., Schenone, P. 'Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. III. Synthesis of

5-Acylpyrimidines and 7,8-Dihydroquinazolin-5(6H)-ones' *J. Heterocyclic Chem.*, 20(3) 649-654, 1983.

[19] Sharma, V., McLaughlin, M. L., Efficient Assembly of 2,5,6-Substituted Pyrimidines via MgI_2 -Mediated Morita-Baylis-Hillman Reaction, *Journal of Combinatorial Chemistry* 12(3), 327-331, 2010.

[20] Schenone, P., Sansebastiano, L., Mosti, L., 'Reaction of 2-Dimethylaminomethylene-1,3-diones with Dinucleophiles. VIII. Synthesis of Ethyl and Methyl 2,4-Disubstituted 5-pyrimidine Carboxylates' *J. Heterocyclic Chem.* 27(2), 295-305, 1990.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Develi-Kayseri’de doğan Şerife Boz ECİYES, ilk, orta ve lise öğrenimini Develi’de tamamlamıştır. 2008 yılında KATÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nü kazanmıştır. 2013 Yılında Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Yüksek Lisans’a başlamıştır. Evlidir.

İletişim Bilgileri:

Adres: Aşağı Everek Mahallesi Cumhuriyet Caddesi No: 173

Develi/KAYSERİ

E-mail: serifeboz3834@gmail.com