

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

**STEREOMERKEZE SAHİP ÇEŞİTLİ PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN
MULTİKOMPONENT REAKSİYON YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE İLERİ
KADEME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Erdem ERGAN
DANIŞMAN: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

VAN-2016

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

**STEREOMERKEZE SAHİP ÇEŞİTLİ PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN
MULTİKOMPONENT REAKSİYON YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE İLERİ
KADEME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Erdem ERGAN

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **2014-FBE-D113**
No'lu proje olarak desteklenmiştir

VAN-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya (Organik Kimya) Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Esvet AKBAŞ danışmanlığında, Erdem ERGAN tarafından sunulan "**Stereomerkeze Sahip Çeşitli Pirimidin Bileşiklerinin Multikomponent Reaksiyon Yöntemi İle Sentezi ve İleri Kademe Reaksiyonlarının Araştırılması**" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 25/11/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

İmza: 

Üye: Doç. Dr. Hasan GENÇ

İmza: 

Üye: Doç. Dr. Arif KIVRAK

İmza: 

Üye: Yrd. Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

İmza: 

Üye: Yrd. Doç. Dr. Feride AKMAN

İmza: 

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ^{08/12}.../2016 tarih ve ^{2016/156-I}... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

(İmza)

Erdem ERGAN



ÖZET

STEREOMERKEZE SAHİP ÇEŞİTLİ PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN MULTİKOMPONENT REAKSİYON YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE İLERİ KADEME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

ERGAN, Erdem
Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ
Kasım 2016, 93 sayfa

Bu çalışmada, Biginelli reaksiyonu ile stereomerkeze sahip çeşitli tiyoksopirimidin türevleri dibenzoil metan, anisaldehit ve tiyoüre kullanılarak sentezlendi. Çıkış maddesi olarak sentezlenen 5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (**E-1**) bileşiğinin ileri kademe reaksiyonları araştırıldı. Ayrıca 5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiğinin dietil-2-bromomalonat ile reaksiyonu sonucu özel isimli reaksiyonlar sınıfında olan Eschenmoser sülfür ayrılma reaksiyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirildi ve dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-iliden)malonat bileşiği elde edildi. Sentezlenen tüm bileşiklerin teorik hesaplamaları, antioksidan kapasitesi ve elektrokimyasal özellikleri incelendi. Elde edilen bütün pirimidin türevi bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı. Ayrıca çıkış maddesi olarak elde edilen **E-1** bileşiğinin tek kristal X-ray analizi yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Biginelli, Eschenmoser, DFT, Pirimidin, Antioksidan, Elektrokimya

ABSTRACT

SYNTHESIS OF VARIOUS PYRIMIDINE DERIVATIVES WITH STEREOCENTER *via* MULTICOMPONENT REACTION METHOD AND INVESTIGATION OF ADVANCED LEVEL REACTIONS.

ERGAN, Erdem
Ph.D. Thesis, Chemistry Science
Supervisor: Prof. Dr. Esvet AKBAŞ
November 2016, 93 Pages

The thioxypyrimidine derivatives with stereocenter were synthesized using dibenzoylmethane, anisaldehyde and thiourea by Biginelli reaction. 5-Benzoyl-6-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxypyrimidine (**E-1**) which was synthesized as a starting material, and researched advanced stage reactions. In addition, diethyl 2-(5-benzoyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ylidene)malonate was obtained *via* Eschenmoser sulfide reaction from 5-benzoyl-6-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxypyrimidine. The structures of all compounds were characterized with elemental analysis, IR, ¹H and ¹³C-NMR spectroscopic techniques. The X-ray diffraction method was used for compound **E-1**. All the otherhand the theoretic calculations, antioxidant capacities and electrochemical properties were studied for all compounds.

Keywords: Biginelli, Eschenmoser, DFT, Pyrimidine, Antioxidant, Elektrochemistry

ÖN SÖZ

Heterohalkalı bileşikler sınıfından olan pirimidin türevleri, hem canlı organizmada bulunmaları hemde yapılarındaki aktif hetero atomlardan dolayı son yıllarda özellikle ilaç sanayinde üzerinde çokça çalışılan bileşikler grubu haline gelmiştir. Pirimidin türevi bileşiklerin sentezlenmesinde çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri de Pietro Biginelli tarafından 1893'te bulunan yöntemdir. Yıllar içerisinde bu yöntemle ürün elde etmede verimin arttırılması yönünde çalışmalar sürdürülmüştür. Bu tez kapsamında Biginelli'nin önerdiği HCl/etil alkol reaksiyon ortamı yerine HCl/asetik asit reaksiyon ortamı kullanılmış ve oldukça iyi verimle ürün elde edilmiştir. Ayrıca elde edilen pirimidin türevi başka bir özel isimli reaksiyon olan Eschenmoser reaksiyonu ile birleştirilmiş ve pirimidin halkasında bulunan kükürt atomu elimine edilerek halkaya direk bağlı malonat grubu oluşturulmuştur.

Hem bilimsel hem de sektörel anlamda böylesine önem taşıyan bir konuyu bana doktora tez çalışması olarak öneren ve çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübeleriyle bana her türlü desteği sağlayan danışman hocam, sayın Prof. Dr. Esvet AKBAŞ'a sonsuz teşekkürleri bir borç bilirim.

Tez izleme komitemde ve tez savunma jürimde yer alan çok değerli hocalarım, sayın Doç. Dr. Hasan GENÇ, sayın Doç. Dr. Arif KIVRAK, sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN ve sayın Yrd. Doç. Dr. Feride AKMAN'a katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Elde ettiğimiz yeni pirimidin türevlerinin elektrokimyasal çalışmalarını yapan sayın Doç. Dr. Abdulkadir LEVENT ve bu bileşiklerin antioksidan kapasitelerini çalışsan sayın Yrd. Doç. Dr. Metin KONUŞ hocalarıma tezime farklı bir boyut kattıkları için kendilerine çok teşekkür ederim.

Çıkış maddemizin X-ray analizlerini yaparak yapının kesin olarak aydınlatılmasını sağlayan sayın Prof. Dr. Ertan ŞAHİN hocama emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamızı 2014-FBE-D113 No'lu proje olarak destekleyen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP) teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarında ilgisini üzerimde hissettiğim, araştırmacı kimliğime ışık tutan, aynı zamanda yüksek lisans danışmanlığımı da yürütmüş olan sayın Prof. Dr. Emine Elçin EMRE'ye teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım sırasında yardımlarını ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli arkadaşlarım Öğr. Gör. Âdem RÜZGÂR, Öğr. Gör. Okan Yeler, Öğr. Gör. Yaşar KARATAŞ, Ahmet Oral SARIOĞLU ve Hakan DÖNMEZ'e teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman üstümden eksik etmeyen sevgili annem Pervin ERGAN'a, benim üzerimdeki hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim babam Arif ERGAN'a, desteklerini üzerimde hissettiğim kardeşim Cafer ERGAN'a ve tez çalışmalarım esnasında her zaman destek olan hoşgörü ve sabır gösteren eşim Hatice ERGAN'a şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

2016

Erdem ERGAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	2
2.1. Genel Bilgiler.....	2
2.2. Pirimidinlerin Sentez Yöntemleri	3
2.2.1. Etilsiyanoasetat türevlerinin üre ve türevleri ile tepkimesi	3
2.2.2. Siyanoasetik asit ile üreit türevlerinin tepkimesi	3
2.2.3. Malonik asit ve ürenin tepkimesi	4
2.2.4. 1,3-diaril-2-propen-1-on'ların tiyoüre ile tepkimesi	4
2.2.5. Tiyoasetat türevi bileşikler ile 4,4-dimetoksibutan-2-on bileşiğinin tepkimesi.....	5
2.2.6. Etinilkarbonil bileşiğinin ile amidin hidroklorür ile tepkimesi	5
2.2.7. Siklohekzankarbonitril ile benzamit bileşiklerinin tepkimesi	6
2.2.8. Biginelli reaksiyonu	6
2.3. Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonları	6
2.3.1. Biginelli reaksiyonunun çeşitli uygulamaları	12
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	20
3.1. Materyal	20
3.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler	20
3.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar	20
3.2. Yöntem	21
3.2.1. Kullanılan sentez yöntemleri	21
3.2.2. Toplam antioksidan kapasite ABTS analizi	21
3.2.3. Kristalografi	22

	Sayfa
3.2.4. Hesaplamalı kimya	22
3.2.5. Elektrokimyasal analiz	22
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	24
4.1. Sentez Çalışmaları	24
4.1.1. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2- tiyoksopirimidin (E-1)	24
4.1.2. Dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin- 2(1 <i>H</i>)-iliden)malonat (E-2).....	24
4.1.3. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin- 2(1 <i>H</i>)-iliden)malonik asit (E-3).....	25
4.1.4. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2- tiyoksopirimidin (E-4).....	25
4.1.5. 6-Benzoil-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2 <i>H</i> -tiyazolo [3,2- <i>a</i>]pirimidin-3(5 <i>H</i>)-on (E-5)	26
4.1.6. 7-Benzoil-6-(4-metoksifenil)-8-fenil-2,3-dihidropirimido[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazin-4(6 <i>H</i>)-on (E-6).....	26
4.1.7. (E, <i>Z</i>)-6-Benzoil-2-benziliden-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2 <i>H</i> -tiyazolo [3,2- <i>a</i>]pirimidin-3(5 <i>H</i>)-on (E-7)	27
4.2. Hesaplamalı Kimya.....	27
4.3. Toplam Antioksidan Kapasite	28
4.4. Elektrokimyasal Analiz.....	28
5. BULGULAR	29
5.1. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin “E-1” (C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S)	29
5.2. Dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)- iliden)malonat “E-2” (C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₆)	30
5.3. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)- iliden)malonik asit “E-3” (C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₇)	32
5.4. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2- tiyoksopirimidin “E-4” (C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S)	33
5.5. 6-Benzoil-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-3(5 <i>H</i>)-on “E-5” (C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ S)	35
5.6. 7-Benzoil-6-(4-metoksifenil)-8-fenil-2,3-dihidropirimido[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazin- 4(6 <i>H</i>)-on “E-6” (C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S)	36
5.7. (E, <i>Z</i>)-6-Benzoil-2-benziliden-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-3(5 <i>H</i>)-on “E-7” (C ₃₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S)	37
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	39

	Sayfa
6.1. Hesaplamalı Kimya	39
6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri.....	47
6.2.1. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro- 2-tiyoksopirimidin (E-1)	47
6.2.2. Eschenmoser reaksiyonu ve dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6- fenil- 3,4- dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-iliden)malonat (E-2) bileşiğinin sentezi	53
6.2.2.1. Eschenmoser reaksiyonu.....	53
6.2.2.2. Dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil- 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-iliden)malonat (E-2) bileşiğinin sentezi	54
6.2.3. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin- 2(1 <i>H</i>)-iliden)malonik asit (E-3).....	59
6.2.4. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2- tiyoksopirimidin (E-4)	64
6.2.5. 6-Benzoil-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin- 3(5 <i>H</i>)- on (E-5)	69
6.2.6. 7-Benzoil-6-(4-metoksifenil)-8-fenil-2,3-dihidropirimido[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazin-4(6 <i>H</i>)- on (E-6).....	71
6.2.7. (E, <i>Z</i>)-6-Benzoil-2-benziliden-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2 <i>H</i> - tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-3(5 <i>H</i>)-on (E-7)	77
6.3. Toplam Antioksidan Kapasite	81
6.4. Elektrokimyasal Analiz	83
KAYNAKLAR.....	89
ÖZGEÇMİŞ	93

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 6.1. Biginelli reaksiyonu için etanolde, B3LYP/6-31G (d,p) seviyesinde hesaplanan ilgili enerjileri	41
Çizelge 6.2. Sınır moleküler orbital enerjileri (HOMO ve LUMO) ve iç-sınır enerji farkı	42
Çizelge 6.3. Test edilen bileşiklerin genel ABTS Deneme sonuçlarının özeti	82
Çizelge 6.4. 100 mV s ⁻¹ tarama hızında voltametrik sonuçlar	88

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Altılı halka sistemlerinden diazin bileşikleri.....	2
Şekil 2.2. DNA'nın yapısında bulunan pirimidin bileşikleri.....	2
Şekil 2.3. Çift sarmallı DNA	3
Şekil 2.4. Etilsiyanoasetat türevi ile üre türevi bileşiklerin kondenzasyon tepkimesi	3
Şekil 2.5. Siyanoasetik asit ile üreid türevlerinin bazik ortamda tepkimesi.....	4
Şekil 2.6. Malonik asit ile ürenin sodyum metilat katalizörlüğünde tepkimesi	4
Şekil 2.7. 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-tiyon türevlerinin sentezi.....	5
Şekil 2.8. Triazol türevinin asetil asetaldehit dimetil asetal ile tepkimesi	5
Şekil 2.9. Etilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür tuzu ile tepkimesi	5
Şekil 2.10. Amit türevlerinin nitril türevleriyle tepkimesi	6
Şekil 2.11. Çözücü olarak su kullanılan pirimidin sentez tepkimesi ve aromatzasyonu	8
Şekil 2.12. Aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezi.....	8
Şekil 2.13. Okzo bileşik, karboksilik asit ve izosiyanidin multikomponent tepkimesi.....	9
Şekil 2.14. Aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün tepkimesi ile α -aminonitril eldesi.....	9
Şekil 2.15. Amin ve iki karbonil bileşiğinden Mannich bazı ile β -aminokarbonil bileşiği eldesi	9
Şekil 2.16. α -halojenlenmiş karbonil bileşiği, sodyum hidrosülfid, amonyak ile tiyazolin oluşumu.....	10
Şekil 2.17. 4-komponentli domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder tepkimesi.....	10
Şekil 2.18. Passerini-3CR/Davidson siklizasyon tandemiyle oksazol-5-karboksamitler	11
Şekil 2.19. Atwal modifikasyonu	11
Şekil 2.20. 4 <i>H</i> -kromen-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat türevlerinin sentezi ve potansiyel sonuçlar gösteren aktif bileşikler.....	12
Şekil 2.21. Dihidropirimidin türevlerinin tetrabütülamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezi	12
Şekil 2.22. 7-aril-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1,2,4-triazol[1,5- α]pirimidin-6-karboksamitlerin mikrodalga destekli organik sentezi	13
Şekil 2.23. İyi herbisidal aktivite gösteren dihidropirimidin türevi bileşik.....	14
Şekil 2.24. Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu(DHPMs) ve kiral bifonksiyonel katalizör	14

Şekil	Sayfa
Şekil 2.25. NH ₄ Cl varlığında ultrasonik ışığa altında dihidropirimidinonların sentezi	15
Şekil 2.26. ROS seviyelerini azaltmada ve Fe + EDTA tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü aktivite gösteren bileşikler	15
Şekil 2.27. SnCl ₂ katalizli dihidropirimidinonların eldesi.....	15
Şekil 2.28. <i>p</i> -toluen sülfonik asit kullanılarak pirimidin türevi bileşiklerin eldesi	16
Şekil 2.29. Tetrasüstitüe pirimidinlerin regioselektif bir yaklaşım ile sentezi	16
Şekil 2.30. Klorotrimetilsilan kullanılarak bis(tetrahidropirimidinon)benzenin yeni triflorometil türevlerinin sentezi	17
Şekil 2.31. Okzalik asidin katalizör olarak kullanıldığı mikrodalga ışığa altında 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-on türevlerinin sentezi	17
Şekil 2.32. Zn(ClO ₄).6H ₂ O katalizörlüğünde Traubee Schwarz reaksiyonu ile dihidropirimidinlerin eldesi	18
Şekil 2.33. <i>p</i> -dodesilsülfonik asit katalizörlüğünde ise 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-on ve tiyonların eldesi	18
Şekil 2.34. Bis dihidropirimidin bileşiklerinin eldesi ve 3g bileşiği	19
Şekil 4.1. E-1 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	24
Şekil 4.2. E-2 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	25
Şekil 4.3. E-3 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	25
Şekil 4.4. E-4 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	26
Şekil 4.5. E-5 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	26
Şekil 4.6. E-6 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	27
Şekil 4.7. E-7 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	27
Şekil 5.1. E-1 bileşiğinin yapısı.....	29
Şekil 5.2. E-2 bileşiğinin yapısı.....	30
Şekil 5.3. E-3 bileşiğinin yapısı.....	32
Şekil 5.4. E-4 bileşiğinin yapısı.....	33
Şekil 5.5. E-5 bileşiğinin yapısı.....	35
Şekil 5.6. E-6 bileşiğinin yapısı.....	36
Şekil 5.7. E-7 bileşiğinin yapısı.....	37
Şekil 6.1. Folkers ve Johnson tarafından önerilen mekanizma	39
Şekil 6.2. Sweet ve Fissekis tarafından önerilen mekanizma	40
Şekil 6.3. Kappe tarafından önerilen mekanizma.....	40
Şekil 6.4. α,β -doymamış-1,3-diketonların aldehitlerle reaksiyonu	41

Şekil	Sayfa
Şekil 6.5. Sweet'e göre reaksiyonun ikinci adımı	42
Şekil 6.6. Bileşiklerin optimize edilen konfigürasyonları ve yapıları	43
Şekil 6.7. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri	45
Şekil 6.8. E-1 bileşiğinin elektrostatik potansiyel haritası	47
Şekil 6.9. E-1 bileşiğinin sentez tepkimesi	47
Şekil 6.10. E-1 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm ⁻¹)	50
Şekil 6.11. E-1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	51
Şekil 6.12. E-1 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	52
Şekil 6.13. E-1 bileşiğinin etiketlenmiş atom şeması ile kristal yapısı	48
Şekil 6.14. E-1 bileşiğinin Birim hücreler ve 1D-polimerik c-aksisi arasında H-bağı geometrisi	49
Şekil 6.15. Eschenmoser kapling reaksiyonu ve önerilen mekanizması	53
Şekil 6.16. E-2 bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması	54
Şekil 6.17. E-2 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm ⁻¹)	56
Şekil 6.18. E-2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	57
Şekil 6.19. E-2 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	58
Şekil 6.20. E-3 bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması	59
Şekil 6.21. E-3 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm ⁻¹)	61
Şekil 6.22. E-3 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	62
Şekil 6.23. E-3 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	63
Şekil 6.24. E-4 bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması	64
Şekil 6.25. E-4 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm ⁻¹)	66
Şekil 6.26. E-4 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	67
Şekil 6.27. E-4 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	68
Şekil 6.28. E-4 bileşiğinin hidroliz çalışmaları	65
Şekil 6.29. E-5 bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması	69
Şekil 6.30. E-5 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm ⁻¹)	70
Şekil 6.31. E-5 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	71
Şekil 6.32. E-5 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	72
Şekil 6.33. E-6 bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması	73
Şekil 6.34. E-6 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm ⁻¹)	74
Şekil 6.35. E-6 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	75
Şekil 6.36. E-6 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO _{d6})	76

Şekil	Sayfa
Şekil 6.37. E-7 bileşiğinin sentez tepkimesi.....	77
Şekil 6.38. E-7 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm^{-1}).....	78
Şekil 6.39. E-7 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO_{d6}).....	79
Şekil 6.40. E-7 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (400 MHz/ DMSO_{d6})	80
Şekil 6.41. ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) ve Trolox (6-hidroksi 2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) yapıları	81
Şekil 6.42. Alkolün ketona oksidasyonu	82
Şekil 6.43. ABTS analizleri için test edilen bileşiklerin IC_{50} değerleri.....	83
Şekil 6.44. Trolox standardı ile test edilen bileşiklerin IC_{50} değerlerinin karşılaştırılması.....	83
Şekil 6.45. Bileşiklerin 0.100 Vs^{-1} tarama hızında cam karbon elektrotta DMSO/TBAP 'de döngülü voltamogramları	84
Şekil 6.46. Çeşitli tarama hızlarında DMSO/TBAP 'de camsı karbon elektrotta bileşiklerin(1 mM) döngülü voltamogramları	85
Şekil 6.47. Bileşiklerin(1 mM) 0.100 Vs^{-1} tarama hızında cam karbon elektrotta DMSO/TBAP ' de döngülü voltamogramları.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
h	Saat
L	Litre
mM	Milimolar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
mV	Milivolt
nm	Nanometre
V	Volt
°C	Santigrat Derece Sıcaklığı
µg	mikrogram
Kısaltmalar	Açıklama
ABTS	2,2'-azinobis(3-etilbenzotiyazolin-6-sulfonik asit) diamonyum tuzu
Ar	Aril
¹³C NMR	Karbon nükleer manyetik rezonans
CV	Döngülü Voltametri
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

DPV	Diferansiyel Puls Voltametrisi
DHPM	Dihidropirimidin
DMF	Dimetil Formamit
DMSO-<i>d</i>₆	Döterodimetilsülfoksit
Et	Etil
Eter	Dietileter
eV	Elektronvolt
H₂SO₄	Sülfirik Asit
¹H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
HCl	Hidroklorik Asit
IR	Infrared Spektrumu
KBr	Potasyum Bromür
MCR	Multikomponent Reaksiyon
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	Fenil grubu
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
SnCl₂	Kalay (II) Klorür
s	Singlet

1. GİRİŞ

Bu tez çalışmasında; multikomponent siklokondenzasyon reaksiyon yöntemlerinden biri olan Biginelli reaksiyon metodu ile 5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiğinin sentezi, ileri kademe reaksiyonlarının araştırılması, elde edilen bileşiklerin çeşitli fiziksel değerlerinin hesaplanması, elektrokimyasal karakterlerinin belirlenmesi ve antioksidan kapasitelerinin tespit edilmesi hedeflenmiştir.

Son yıllarda pirimidin halkasına bağlı ikinci bir halka sistemi bulunduran pirimidin türevi bileşiklerin, AIDS hastalığına sebep olan HIV-1 virüsüne karşı önemli aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve bu gelişme ile pirimidin halkasına yeni halka sistemleri eklenmiş pirimidin türevi bileşiklerin sentezi ön plana çıkmıştır.

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

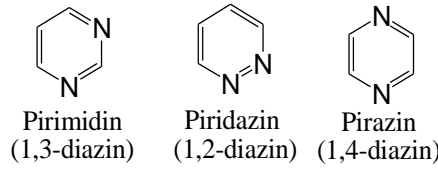
Bütün bu çalışmalar neticesinde, önemli ve etkili biyolojik aktiviteleri sebebiyle pirimidin ve halkalı pirimidin türevlerinin sentezi çok çalışılan konular arasına girmiştir.

Pirimidin türevlerinin sentezlenmesinde uygulanan yöntemlerin genellikle çok basamaklı olması ve toplam verimlerin düşük olması nedeniyle, bu tez kapsamında daha ekonomik sentez metodu olan Biginelli yöntemi çalışılmıştır.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

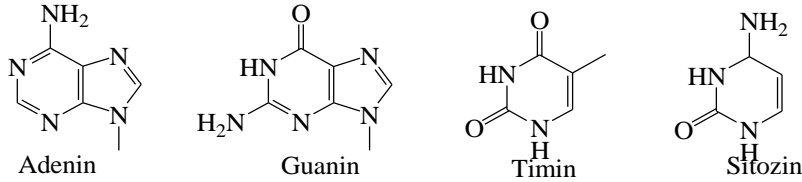
2.1. Genel Bilgiler

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



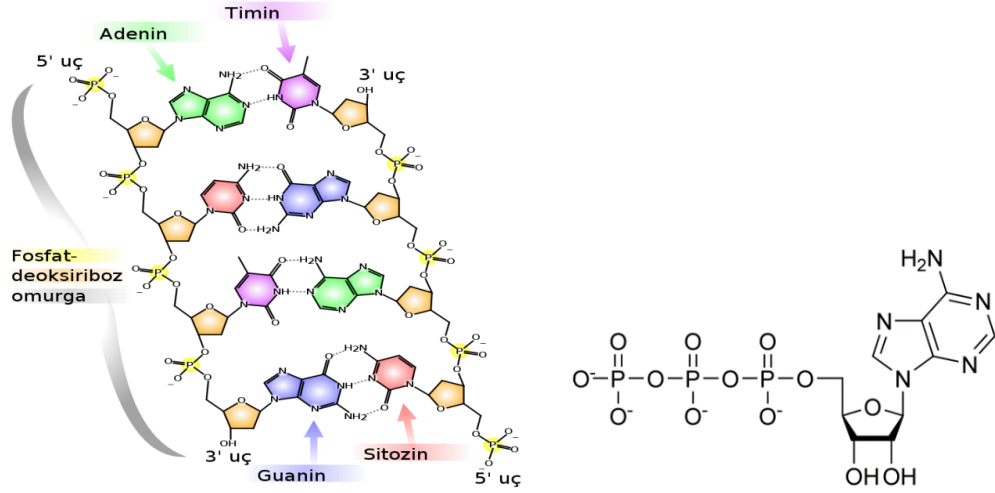
Şekil 2.1. Altılı halka sistemlerinden diazin bileşikleri.

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



Şekil 2.2. DNA'nın yapısında bulunan pirimidin bileşikleri.

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

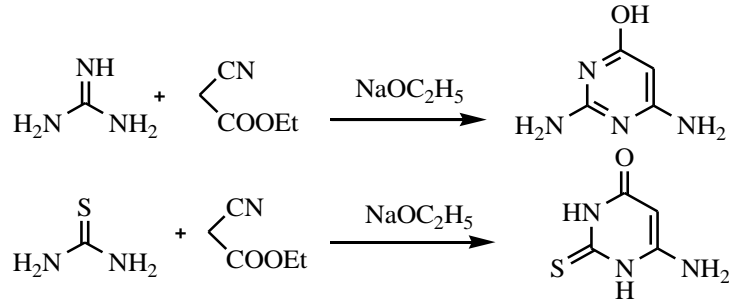


Şekil 2.3 Çift sarmallı DNA.

2.2. Pirimidinlerin Sentez Yöntemleri

2.2.1. Etilsiyanoasetat türevlerinin üre ve türevleri ile tepkimesi

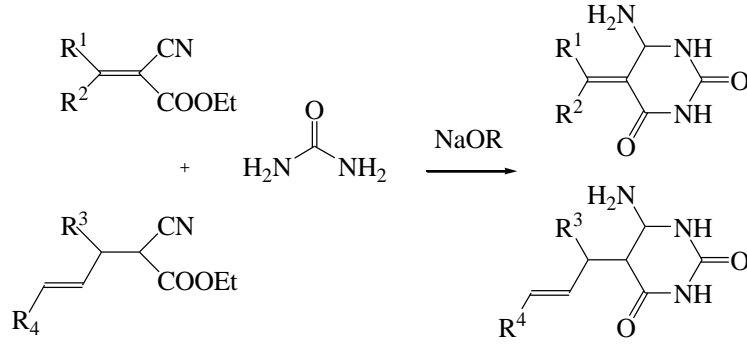
Bu sentez yönteminde etilsiyanoasetat türevi bileşikler sodyum etilat katalizörlüğünde üre veya üre türevleri ile kondenzasyon reaksiyonuna girerek pirimidin bileşiklerine dönüşür (Şekil 2.4.), (Vanallan 1956, West 1961).



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

2.2.2. Siyanoasetik asit ile üreid türevlerinin tepkimesi

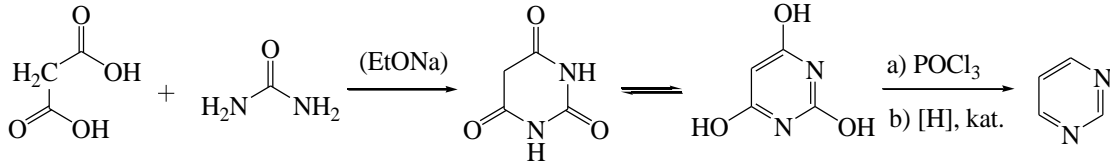
Siyanoasetik asit ile üreid türevlerinin bazik ortamda ve asetanhidrit varlığında pirimidin türevleri elde edilir (Şekil 2.5.), (Hepner ve Frenkenberg, 1932; Papesch ve Schroder, 1951; Blicke ve Godt, 1954).



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

2.2.3. Malonik asit ve ürenin tepkimesi

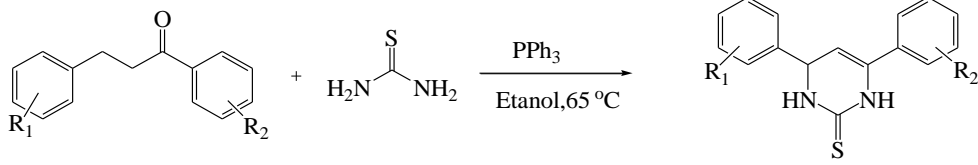
Malonik asit ile üre sodyumetilat katalizörlüğünde üre ile reaksiyona sokulduğunda barbitürik asit ve reaksiyonun devamında ise pirimidin elde edilir (Şekil 2.6.).



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

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

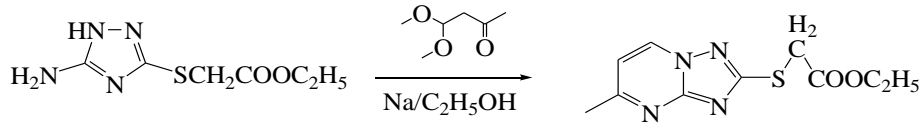
Katalizör olarak trifenilfosfin kullanılarak 65°C' de etanol içerisinde tiyüre ve 1,3-diaril-2-propen-1-on türevi bileşiklerin kondenzasyonu ile 4,6-difenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon türevlerinin sentezi etkili bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu metot önceki metotlarla karşılaştırıldığında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



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

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

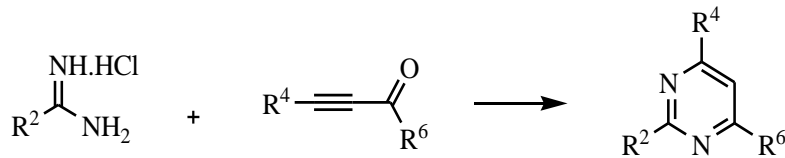
Etanoldeki sodyum etoksit çözeltisine 2-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetat eklenip, 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, 4,4-dimetoksibütan-2-on bileşiğinin etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra katı süzülerek etanolden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



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

2.2.6. Etinilkarbonil bileşiğinin ile amidin hidroklorür ile tepkimesi

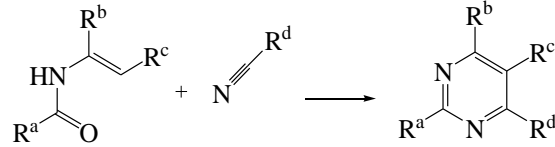
Etinilkarbonil bileşiği, amidin hidroklorür tuzu ve sodyum karbonatın asetonitrildeki karışımı reaksiyona sokularak pirimidin türevi bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.9.), (Bagley ve ark., 2004).



Şekil 2.9. Etinilkarbonil bileşiğinin amidin hidroklorür tuzu ile tepkimesi.

2.2.7. Sikloheksankarbonitril ile benzamid bileşiklerinin tepkimesi

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



Şekil 2.10. Amit türevlerinin nitril türevleriyle tepkimesi.

2.2.8. Biginelli reaksiyonu

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

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

2.3. Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonları (MCR)

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

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

Genel olarak bir Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyonu aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır.

1. Basit olmalı

2. Verim yüksek olmalı
3. Hem kullanılan reaktiflerden hem de zaman ve harcanan enerjiden tasarruf sağlamalı
4. Çevreye dost olmalı
5. Tek kap içerisinde gerçekleşmeli

Sentez reaksiyonlarında en yaygın olarak kullanılan MCR reaksiyonları.

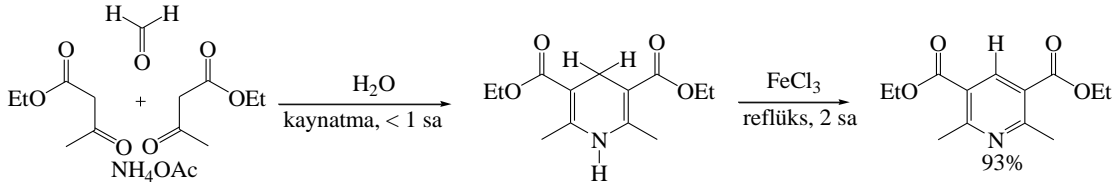
- A. Hantzsch'in dihidropiridin sentezi,
- B. İzosiyanit temelli Passerini reaksiyonu
- C. Ugi'nin dört komponentli reaksiyonu
- D. Strecker'in amino asit sentezi,
- E. Mannich reaksiyonu,
- F. Asinger reaksiyonu,
- G. Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder reaksiyonu,
- H. Davidson Siklizasyonu
- İ.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

A. Hantzsch Piridin Sentezi

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

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

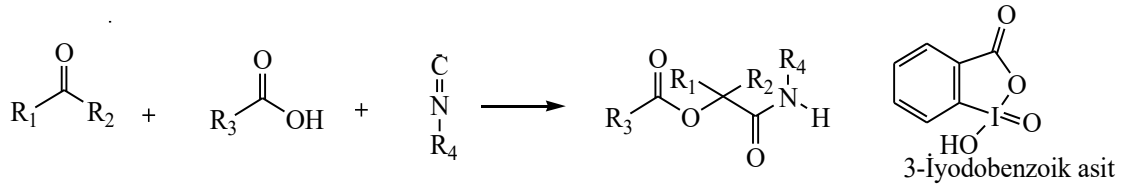
Xia ve Wang, (2005) reaksiyonda, reaksiyon çözücüsü olarak suyun kullanılabileceğini ve demir klorür, mangan dioksit veya potasyum permanganat ile doğrudan aromatzasyonun gerçekleşeceğini söylemişlerdir (Şekil 2.11.).



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

B. Passerini Reaksiyonu

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

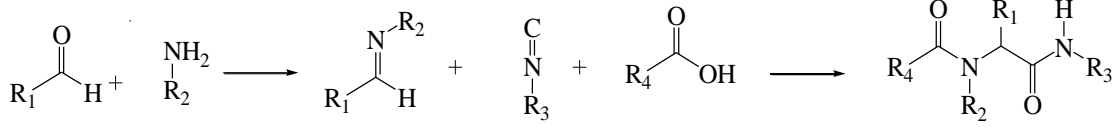


Şekil 2.12. Aldehit, izonitril ve karboksilik asidin tek-kap sentezi.

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

C. Ugi Reaksiyonu

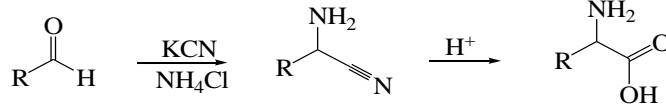
Ugi Reaksiyonu α -aminoaçil amit türevlerinin hazırlanması için hızlı bir yol sağlayan bir izonitril temelli MCR'dir. Ugi 4 komponent kondenzasyonu bir amin, okso bileşik, karboksilik asit ve izosiyanidin kullanıldığı en çok belgelenen ve çok yönlü multikomponent reaksiyonlardan birisidir (Şekil 2.13.).



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

D. Strecker Reaksiyonu

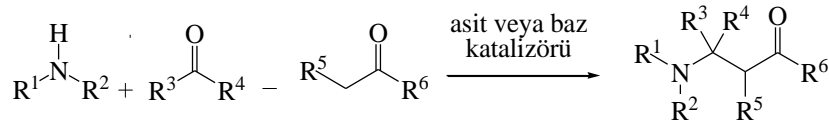
Bir aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün reaksiyonuyla α -amino nitrillerin tek basamak sentezi çoğunlukla Strecker reaksiyonu olarak bilinir (Strecker, 1850), (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Aldehit, amonyak ve hidrojen siyanürün tepkimesi ile α -aminonitril eldesi.

E. Mannich Reaksiyonu

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

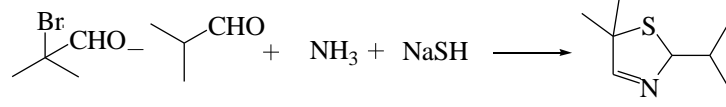


Şekil 2.15. Amin ve iki karbonil bileşiğinden Mannich bazı ile β -aminokarbonil bileşiği eldesi.

F. Asinger Reaksiyonu

Asinger reaksiyonu bir multikomponent reaksiyondur ve bazen A-4CR olarak bilinir (Asinger-4-komponent reaksiyonunun kısaltılmışı). Bir α -halojenlenmiş karbonil bileşeni sodyum hidrosülfid ile reaksiyona girer ve *in situ* bir Tiyol oluşturur. Tiyol

başka bir amonyak bileşiği ile tiyazolin oluşturmak için reaksiyona girer. Reaksiyon aynı zamanda elementel sülfür, α -süstitüe keton, başka karbonil bileşeni ve amonyak kullanılarak da çalışır; Bu durumda ürün karışımı oluşur (Şekil 2.16.), (Asinger, 1956).

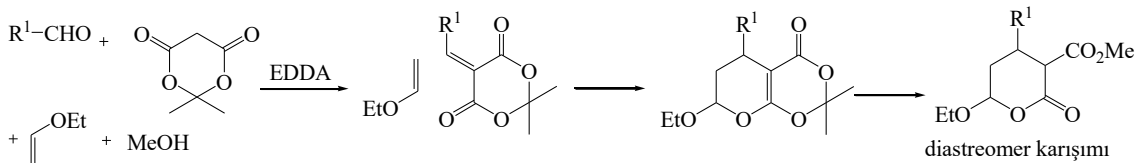


Şekil 2.16. α -halojenlenmiş karbonil bileşiği, sodyum hidrosülfid, amonyak ile tiyazolin oluşumu.

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

Etilendiamonyum diasetat (EDDA) veya piperidinyum asetat gibi zayıf bir bazın katalitik miktarının varlığında bir 1,3-dikarbonil bileşiği ile bir aldehit genel olarak Knoevenagel kondenzasyonunu verir. Reaksiyonda bir 1-okza-1,3-bütadien ara ürün olarak oluşur ki o da ya bir enol eter veya bir alkenle bir hetero-Diels-Alder tepkimesine uğrar.

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

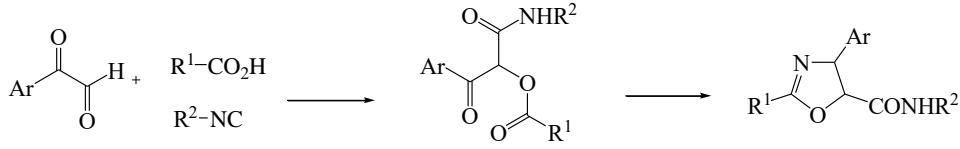


Şekil 2.17. 4-komponentli domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder tepkimesi.

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

Davidson's sentezi, 2,4,5-trisüstitüe oksazollerini vermek için amonyak veya amonyum asetat ile α -açiloksiketonların siklizasyonu ile oluşmaktadır. Aril gliksal, karboksilik asit ve izosiyanitler arasındaki Passerini reaksiyonu ile *N*-süstitüe 2-

açiloksi-3-aril-3-okzopropionamitler yüksek verimlerde elde edilir. *N*-sübstitüe 2-açiloksi-3-aril-3-okzopropionamit bileşiği asetik asitte amonyum asetatın aşırısıyla ısıtılması durumunda *N*,2,4-trisübstitüe oksazol-5-karboksamide uygun verimde siklize olmuştur. α -açiloksi- β -ketoamitlerin büyük bir kısmı reaksiyon komponentlerinin değiştirilmesiyle hazırlanabilir, böylece metot oksazol-5-karboksamitlerin bir çeşidi için kolay erişim sağlar(Şekil 2.18.), (Zhu ve Bienaymé 2005).

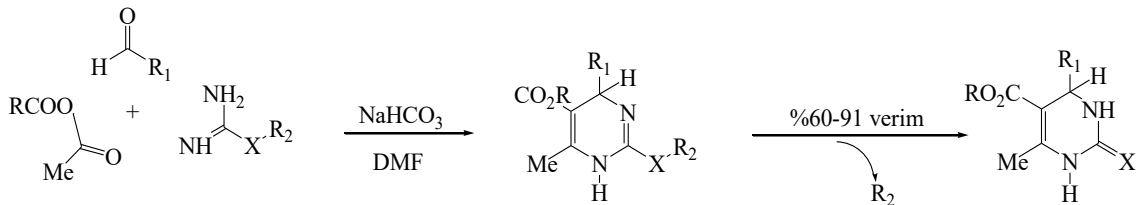


Şekil 2.18. Passerini-3CR/Davidson siklizasyon tandemiyle oksazol-5-karboksamitler.

İ. Biginelli reaksiyonu

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

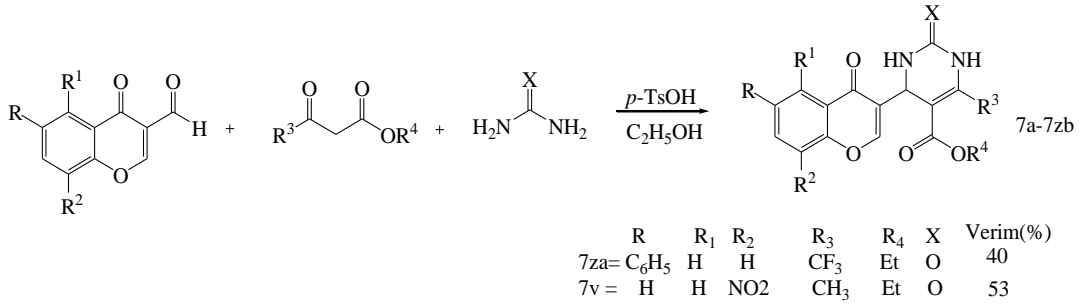
Çözücü olarak DMF ve katalizör olarak sodyum bikarbonatın kullanıldığı bu reaksiyonda özellikle guanidin ile çalışıldığında önemli verim artışlarının olduğu tespit edilmiştir (Atwal, 1989), (Şekil 2.19.).



Şekil 2. 19. Atwal modifikasyonu.

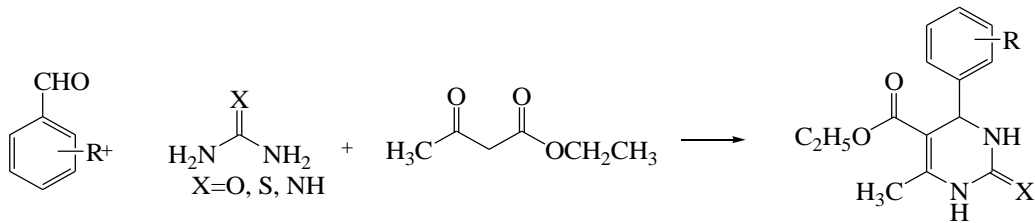
2.3.1. Biginelli reaksiyonunun çeşitli uygulamaları

Raju B.C. ve ark. (2011), 4*H*-kromen-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat türevlerinin bir serisini sentezlemiş ve *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (MTB)' e karşı *in vitro* anti-mico bakteriyal aktivitelerini ve A549, SK-N-SH ve HeLa içeren 3 insan kanser hücre birimine karşı sitotoksitelerini incelemişler. Bileşiklerden altısı önemli sonuçlar göstermiş ve standart ilaçlar olan ethambutal ve ciprofloksasin ile kıyaslandığında 7za'nın en etkili antimikobakteriyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. İnsan nöroblastom hücre birimlerine karşı sitotoksite etkilerine bakıldığında 7v bileşiği standart ilaç olan doksorubisin ile kıyaslandığında en etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.20).



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

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



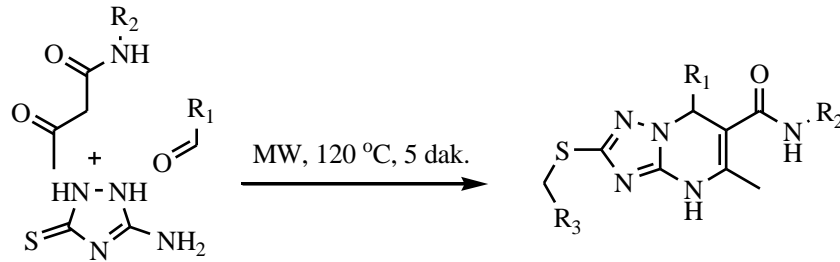
Şekil 2.21. Dihidropirimidin türevlerinin tetrabütülamonyum klorür (TBAB) kullanılarak sentezi.

Klasik üç komponentli siklokondenzasyon reaksiyonlarında genel olarak etanol/HCl kullanılırken Ahmed ve ark. (2009) THF-HCl/ dioksan-HCl veya etanol/H₂SO₄ gibi çözücü-asit karışımlarını başarıyla kullanmıştır. Bu reaksiyonlardaki en önemli dezavantajlar; düşük verim (%26-%60) ve özellikle 3 ve 4-sübstitüe aromatik ve alifatik kökenli aldehitler için 24-36 saat gibi uzun reaksiyon sürelerinin olmasıdır.

Pirimidin türevi bileşiklere artan ilgi, alternatif katalizörlerin ve birçok sentetik yöntemin gelişmesine neden olmuştur. Bu yöntemlerin başında Biginelli siklokondenzasyon reaksiyonu gelmektedir. Bu reaksiyonda son yıllarda verimi arttıran ve reaksiyon süresini kısaltan, Mn(OAc)₃. 2H₂O, Cu(OTf)₂, VCl₃, Yb(OTf)₃ ve LaCl₃.7H₂O gibi Lewis asit katalizörleri kullanılmaktadır. Ayrıca polimer destekli, resin-bağlı izotiyoüre, poli(4-vinilpiridin-co-divinilbenzen-Cu-II) kompleksi, cerialvinil-pirimidin polimer nanokompozit, *N*-butil-*N,N*-dimetil- α -fenil-etil amonyum bromür ve çeşitli diğer katalizörler de Biginelli reaksiyonunda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

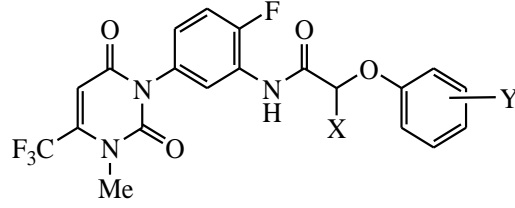
Son gelişmeler ışığında MCR'lerde mikrodalga yöntemi kullanılmaya başlanmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir (Chebanov ve ark., 2006).

Mikrodalga yöntemi ile 7-aril-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1,2,4-triazol[1,5- α]pirimidin-6-karboksamit 120°C de 5 dakikada elde edilmiştir (Şekil 2.22), (Chebanov ve ark. 2006).



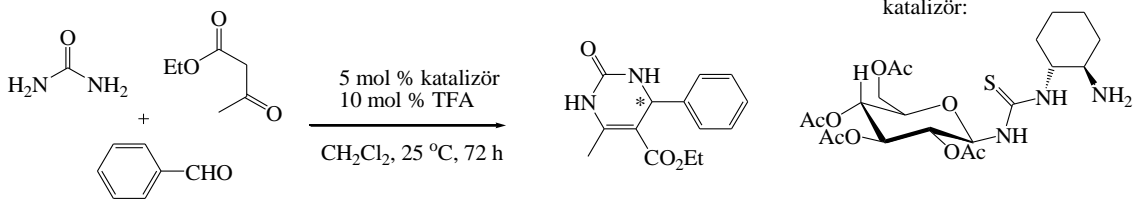
Şekil 2.22. 7-aril-2-alkiltiyo-4,7-dihidro-1,2,4-triazol[1,5- α]pirimidin-6-karboksamitlerin mikrodalga destekli organik sentezi.

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



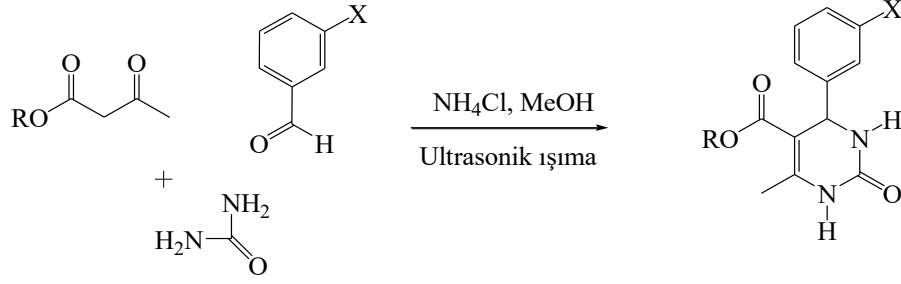
Şekil 2.23. İyi herbisidal aktivite gösteren dihidropirimidin türevi bileşik.

Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu (DHPMs) %99 verime kadar biginelli reaksiyonuyla sentezlenmiştir (Wang ve ark., 2009). Bu reaksiyon kombine katalizör olan kiral bifonksiyonel primer amin-tiyöre ve katkı maddesi olarak *tert*-bütilamonyum trifloroasetat (*t*-BuNH₂.TFA) bir Brønsted asidi eşliğinde oda sıcaklığında diklormetan içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.24.).

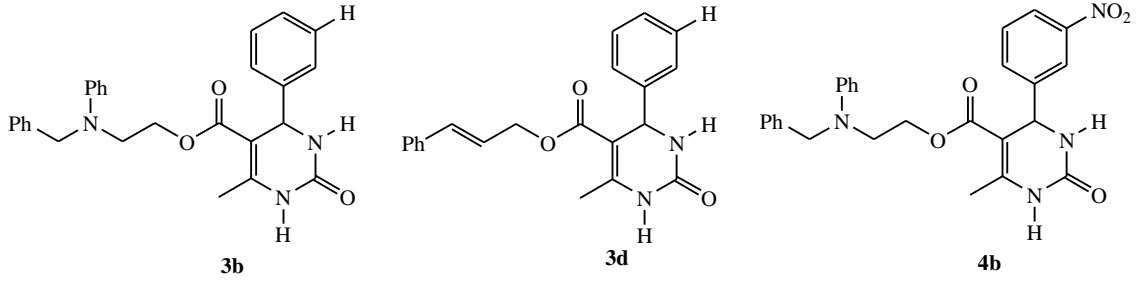


Şekil 2.24. Dihidropirimidinlerin diastereospesifik oluşumu(DHPMs) ve kiral bifonksiyonel katalizör.

Başka bir çalışmada Stefani ve ark. (2006), Biginelli reaksiyonunda NH₄Cl katalizörlüğünde ultrasonik sistemde yüksek verim ve kısa reaksiyon süresine ulaşmışlar (Şekil 2.25.). Bu yöntemle sentezlenmiş olan bileşiklerden bazılarının *in vitro* antioksidan aktiviteleri test edilmiştir. Seçilmiş bileşiklerin hepsi antioksidan etki göstermiştir. Bileşiklerden **3b** ve **3d** Reaktif Oksijen Çeşitleri (ROS) seviyelerini azaltmada en güçlü iken benzer bileşikler **3b** ve **4b** ise Fe+EDTA tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü bir aktivite sergilemişlerdir (Şekil 2.26.).

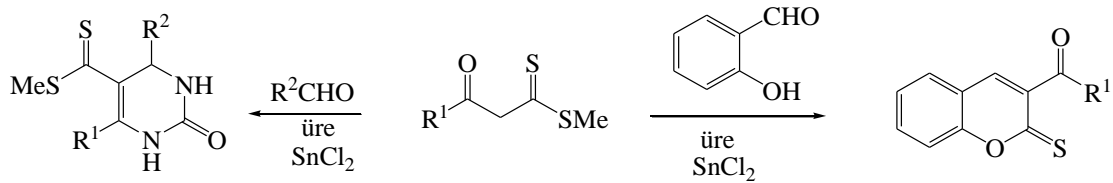


Şekil 2.25. NH_4Cl varlığında ultrasonik ışığa altında dihidropirimidinonların sentezi.



Şekil 2.26. ROS seviyelerini azaltmada ve $\text{Fe}+\text{EDTA}$ tarafından lipid peroksidasyonunu indüklemeye karşı güçlü aktivite gösteren bileşikler.

Singh ve Devi (2009), 5-metilmerkaptotiyokarbonil-4-aril-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on ve substitüe 2*H*-kromen-2-tiyonlar için kolay bir yol geliştirdi. Bu yöntemde üre, aldehit ve β -okzoditiyoesteri SnCl_2 katalizörlüğünde reaksiyona sokulmaktadır. Bu yöntem üç bileşenli Biginelli reaksiyonunu içerir. Öte yandan, substitüe 2*H*-kromen-2-tiyonların yüksek verimle elde etmek için aynı koşullar altında substitüe salisilaldehit ve β -okzoditiyoesterin reaksiyonundan faydalanılmaktadır (Şekil 2.27.).

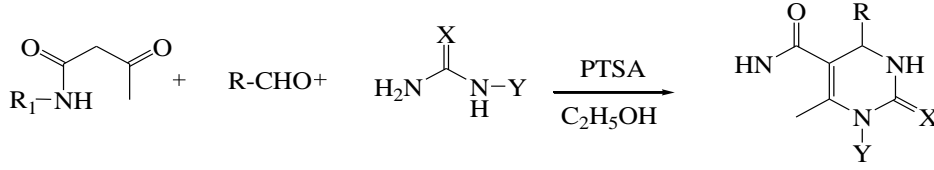


Şekil 2.27. SnCl_2 katalizli dihidropirimidinonların eldesi.

Kumar ve ark. (2009), Biginelli reaksiyonunda katalizör olarak *p*-toluen sülfonik asidi kullanmışlar ve iyi bir verimle dihidropirimidin bileşiklerini hazırlamışlardır. Sentezlenen bileşiklerin, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) metodu kullanılarak *in*

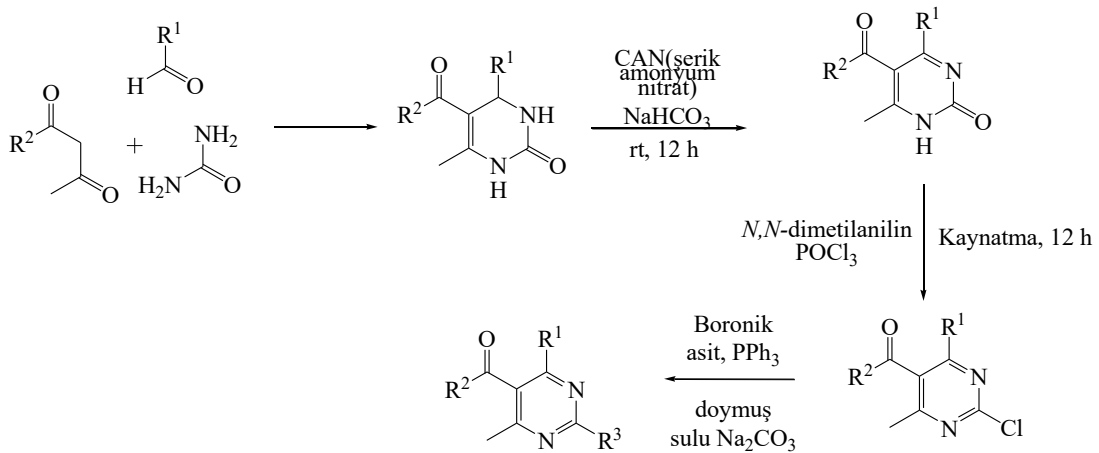
in vitro ortamda antioksidan kapasiteleri çalışılmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin göğüs kanseri hücrelerine karşı aktiviteleri de *in vitro* ortamda çalışılmıştır.

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



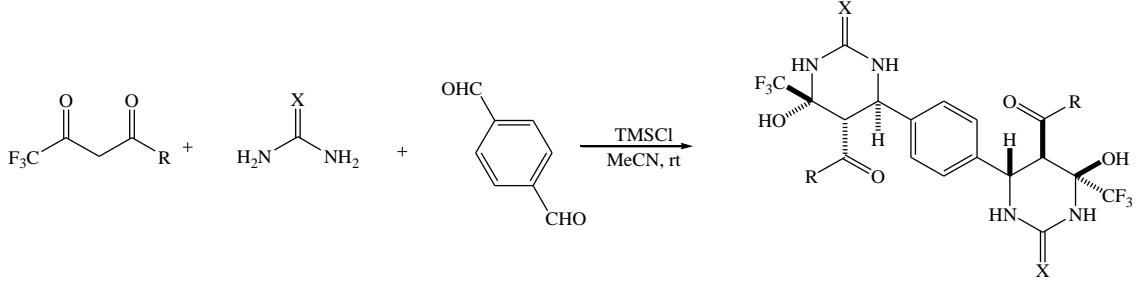
Şekil 2.28. *p*-toluen sülfonik asit kullanılarak pirimidin türevi bileşiklerin eldesi.

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



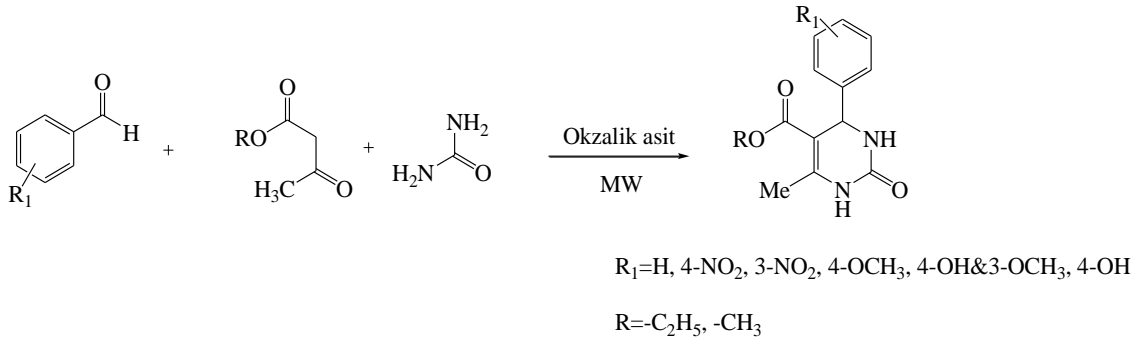
Şekil 2.29. Tetrasubstitüe pirimidinlerin regioselektif bir yaklaşım ile sentezi.

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



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

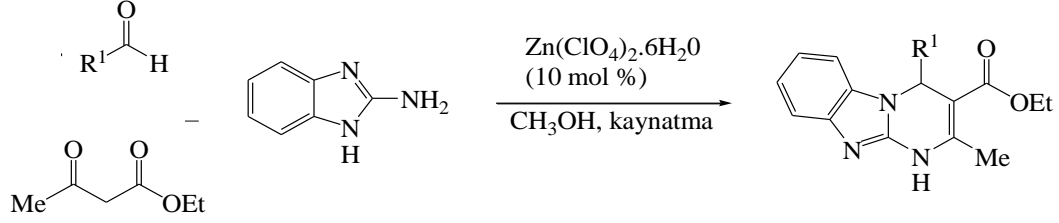
Gangwar ve Kasana (2012), 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on türevlerini yeni, etkili ve çevreye faydalı katalizör olarak okzalik asit kullanımıyla mikrodalga ışınlama altında sentezlemişlerdir (Şekil 2.31.). Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri üç yöntem ile değerlendirilmiştir: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil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



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

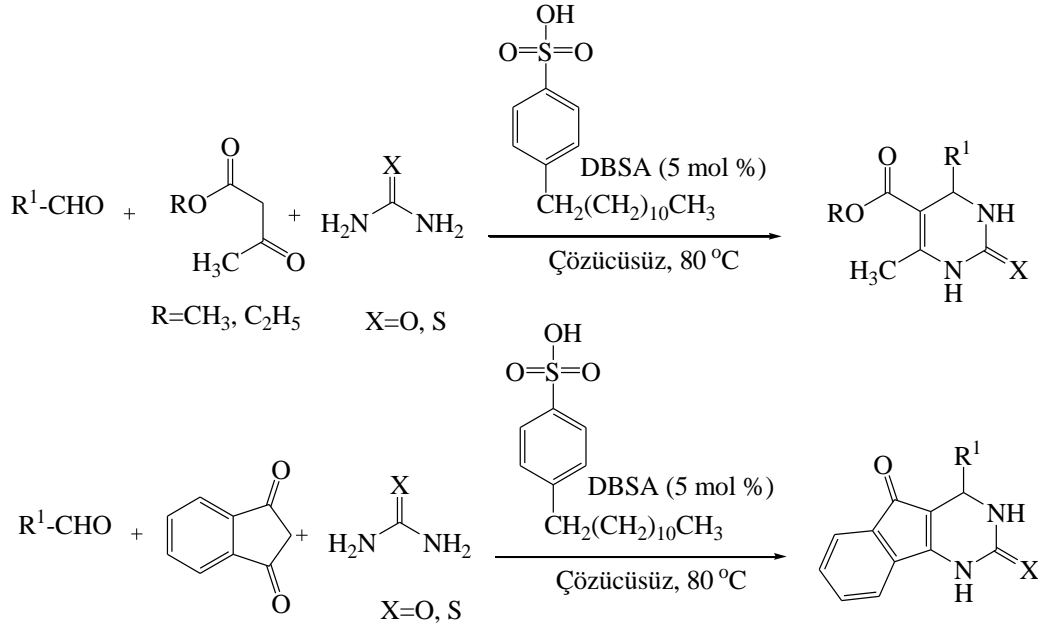
Kaur ve ark. (2015), yaptığı çalışmada, Gbir Trisiklik dihidropirimidin türevlerinin bir serisi tek basamak, üç komponent Traubee Schwarz reaksiyonu ile $Zn(ClO_4)_6 \cdot 6H_2O$ katalizörü varlığında sentezlenmiştir (Şekil 2.32.). Saflaştırılan bileşiklerin tümü prostat kanser hücresi (PC3), akciğer kanser hücreleri (NCI-H1299) ve

kolon kanser hücreleri (HCT116) gibi üç farklı kanser hücre dizisine karşı *in vitro* ortamda çalışılmıştır. Bileşiklerin *in vitro* DNA-interkalasyon yeteneği UV-Vis absorpsiyon spektroskopisiyle keşfedilmiştir.



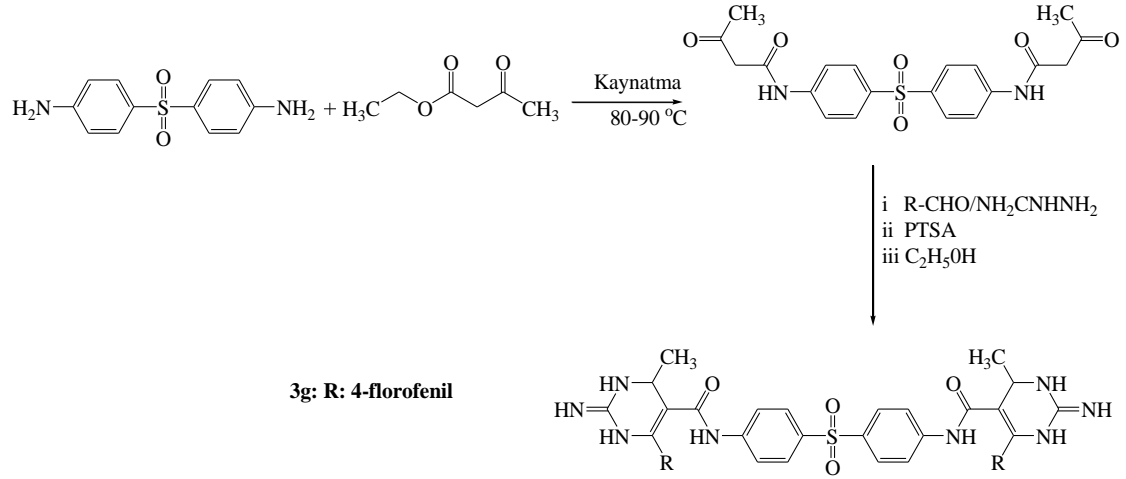
Şekil 2.32. $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ katalizörlüğünde Traube Schwarz reaksiyonu ile dihidropirimidinlerin eldesi.

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



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

Ali ve ark. (2011), bis dihidropirimidin bileşiklerini sentezlemiş ve sentezlenen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv’ ye karşı antimikobakteriyal aktivitesi ve izoniyazid (INH) direncini çalışmışlardır (Şekil 2.34.).



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

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1 Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

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

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

3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar

Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

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

3.2. Yöntem

3.2.1. Kullanılan sentez yöntemleri

Bu çalışmada çıkış maddemiz 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiği, Multikomponent Siklokondenzasyon Reaksiyon yöntemlerinden biri olan ve isimli reaksiyonlar sınıfında anılan Biginelli reaksiyon yöntemi kullanılarak sentezlendi. Bu bileşiğin ileri kademe reaksiyonlarına geçildiğinde sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin bazıları, gerek reaksiyon gerekse sentezlenen bileşik yönünden yeni olduklarından, bunlar için gerekli sentez yöntemleri çeşitli denemeler sonucunda ortaya çıkarıldı. Ayrıca preparatif çalışma metotları dahilinde kimyasal reaksiyonların verimi ve hızı üzerinde etkili olan sıcaklık, zaman, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yapısı gibi etkenler de göz önünde bulundurularak, en uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışıldı.

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

3.2.2. Toplam antioksidan kapasite

ABTS analizi

ABTS, 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) diamonyum tuzu, potasyum persülfat ve metanol Sigma-Aldrich'ten satın alındı. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasiteleri, Re ve ark.'nın (1999) değiştirilmiş metoduna göre incelenmiştir. ABTS (7 mM) ve potasyum persülfat içeren ABTS stok çözeltisi suda hazırlandı ve 16 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra ABTS stok çözeltisi 734 nm'de 0.700±0.02 bir absorbans sağlamak için metanol ile seyreltildi (çalışma çözeltisi). Örnek bileşikler ve trolox etanolde çözüldü ve etanol ile seyreltildi. Bundan sonra, trolox standardı veya test edilen bileşikler, ABTS çalışma çözeltisi ile (1:1) karıştırıldı ve karanlıkta 25 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Etanol ve ABTS içeren, bileşiklerin ve kontrol tüpünün absorbansı 734 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Tüm

ölçümler loş ışık altında 3 tekrar halinde yapıldı. Trolox antioksidan standardı olarak kullanıldı.

3.2.3. Kristalografi

Tek kristal yapısının incelenmesi için bir dört-daire Rigaku R-AXIS RAPID-S DİFRAKTOMETRESİ (iki boyutlu bölge IP detektörü ile donatılmış) veri toplanması için kullanılmıştır. Grafit-monokrome Mo-K α radyasyon ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) ve tek görüntü için $\Delta w = 5^\circ$ salınım taramaları tekniği, bilgi toplamak için kullanılmıştır. Örgü parametreleri $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ile tüm yansımaların temelinde en küçük kareler metotlarıyla incelenmiştir. Yoğunluk integrasyonu, Lorentz doğrulaması ve polarizasyon etkileri ve hücre arıtma CrystalClear (Rigaku/MSI Inc., 2005) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Yapılar SHELXS-97 kullanılarak direkt yöntemlerle aydınlatıldı ve SHELXL-97 bir tam matris en küçük kareler metodu ile rafine edildi. Hidrojen dışındaki tüm atomlar anizotropik olarak arıtıldı ve H atomları geometrik olarak yerleştirildi ve bir riding modeli kullanılarak rafine edildi. Son bir fark, Fourier haritaları kimyasal önemi olan piklerin olmadığını gösterdi.

3.2.4. Hesaplamalı kimya

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

3.2.5. Elektrokimyasal analiz

Elektrokimyasal deneyler, bir Autolab PGSTAT 128N potansiyostat ile üç elektrot sistemi, çalışma elektrodu camısı karbon (Φ : 3 mm, BAS), yardımcı elektrot platin tel ve referans elektrot olarak Ag/AgCl(NaCl 3M, Model RE-1, BAS, USA) kullanılarak yapılmıştır. Her deneye başlamadan önce, camısı karbon elektrot elle alüminyum oksit ile cilalanmıştır(Φ : 0.01 μM). Elektrokimyasal ölçümler, Döngülü

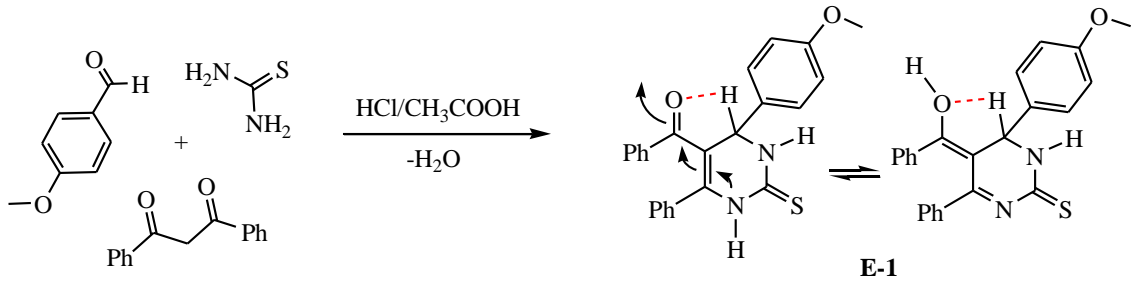
voltametri (CV) ve Diferansiyel Puls Voltametrisi (DPV), kullanılarak DMSO da 0.1 M tetrabütülamonyumperklorat(TBAP) susuz destek çözeltisinde alındı. CV ve DPV alınmadan önce çözelti ortamında çözünmüş olan oksijeni uzaklaştırmak için 15 dakika boyunca yüksek saflıkta azot akışı çözelti üzerinde gönderilmiştir.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (E-1).

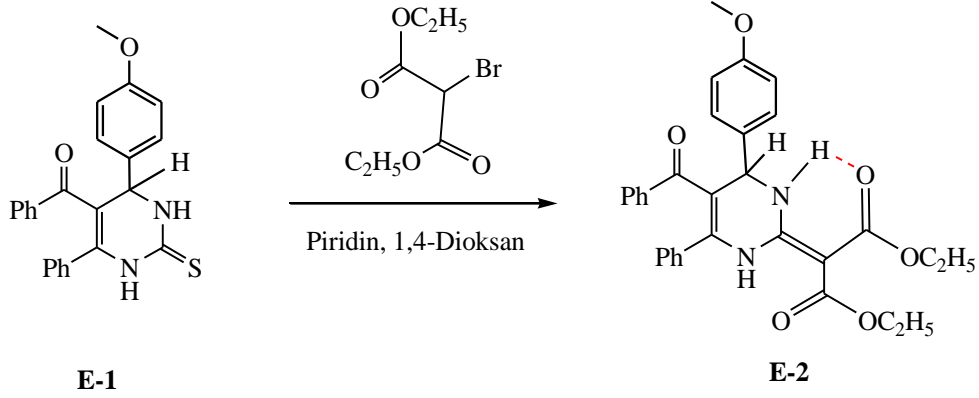
1,3-Difenil-1,3-propandion(0.224 g, 1 mmol), anisaldehit (0.122 ml, 1 mmol), tiyüre (0.076 g, 1 mmol) ve birkaç damla yoğunlaştırılmış hidroklorik asit içeren 15 ml glasiyel asetik asitte dokuz saat kaynatıldı. Çözelti bir gün oda sıcaklığında bekletildi ve ürün süzüldü. Ayrılan katı ürün etanolden kristallendirilerek **E-1** bileşiği elde edildi (Şekil 4.1). Erime noktası: 241-242 °C. Verim(%): 70.



Şekil 4.1. **E-1** bileşiğinin sentez tepkimesi.

4.1.2. Dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonat (E-2).

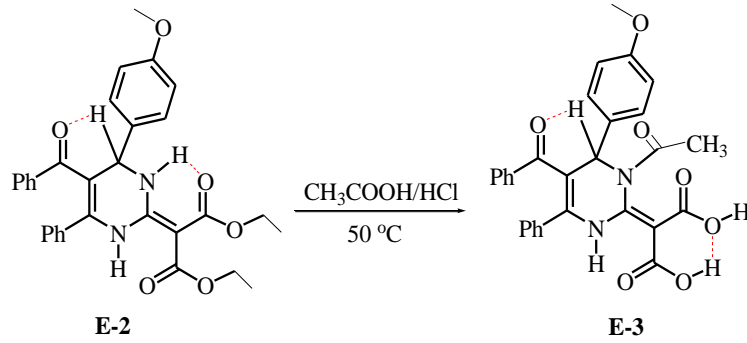
5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (0.400 g, 1 mmol) (**E-1**) bileşiği ve dietil 2-bromomalonat (0.239 g, 1 mmol), 1,4-dioksan ve piridin (10 ml/ 1ml) karışımında çözüldü. Çözelti üç saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra oluşan yağmsı tabaka 1:1 oranında HCl:H₂O (10 ml/10 ml) ile muamele edildi ve su ile yıkandı. Böylece ortamda tuz haline dönüşmeyen piridin var ise tuz haline getirilerek uzaklaştırılmış oldu. Geriye kalan madde, su-etanol karışımında çöktürüldü ve süzüldü. Ayrılan katı ürün metanolden kristallendirilerek **E-2** bileşiği elde edildi (Şekil 4.2.). Erime noktası: 169-170 °C. Verim(%): 74.



Şekil 4.2. E-2 bileşiğinin sentez tepkimesi.

4.1.3. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonik asit (E-3).

E-2 bileşiği (0.527 g, 1 mmol) ve hidroklorik asit (20 ml) karışımı 50 °C' de asetik asit (10 ml) içerisinde 24 saat karıştırıldı. Çöken madde süzüldü ve etanolden kristallendirilerek E-3 bileşiği elde edildi (Şekil 4.3.). Erime noktası: 221-222 °C. Verim(%): 49.

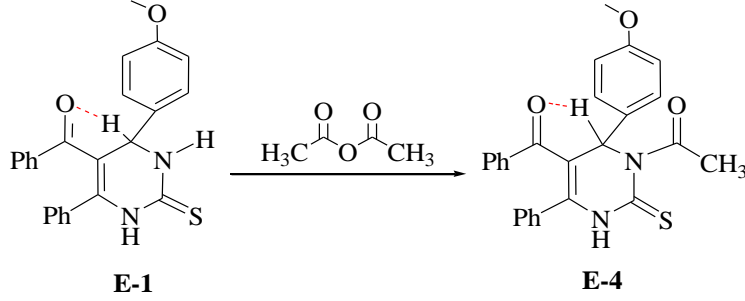


Şekil 4.3. E-3 bileşiğinin sentez tepkimesi.

4.1.4. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (E-4).

E-1 bileşiğinden (0.400 g, 1 mmol) alınıp üzerine asetik anhidrit (3 ml) ilave edilerek, bir saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve 50 ml buzlu su karışımına döküldü. Ayrılan katı süzüldü, su ile yıkandı ve etil alkolden

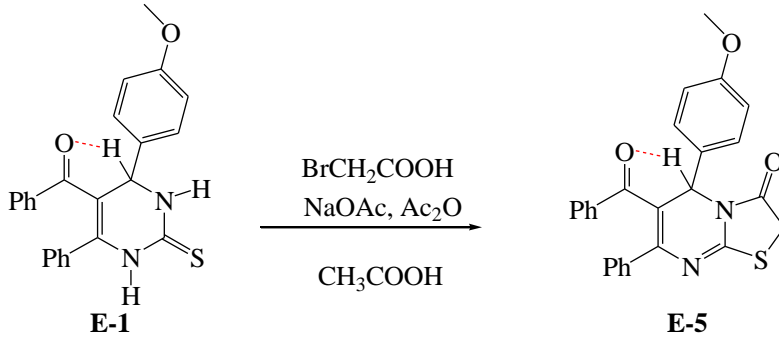
kristallendirilerek **E-4** bileşiği elde edildi (Şekil 4.4.). Erime Noktası: 129-130 °C. Verim(%): 64.



Şekil 4.4. **E-4** bileşiğinin sentez tepkimesi.

4.1.5. 6-Benzoil-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-3(5*H*)-on (**E-5**).

E-1 bileşiği (0.400 g, 1 mmol) asetik asit (20 ml) içinde çözüldü. Daha sonra üzerine bromoasetik asit (0.153 g, 1.1 mmol), susuz sodyum asetat (0.164 g, 2 mmol) ve asetik anhidrit (1.2 ml) ilave edilerek üç saat kaynatıldı. Karışım soğutulduktan sonra 100 ml buzlu su karışımına döküldü ve oluşan turuncu madde süzüldü. Oluşan ham ürün etanolden kristallendirilerek **E-5** bileşiği elde edildi (Şekil 4.5.). Erime Noktası: 119-120 °C. Verim(%): 68.

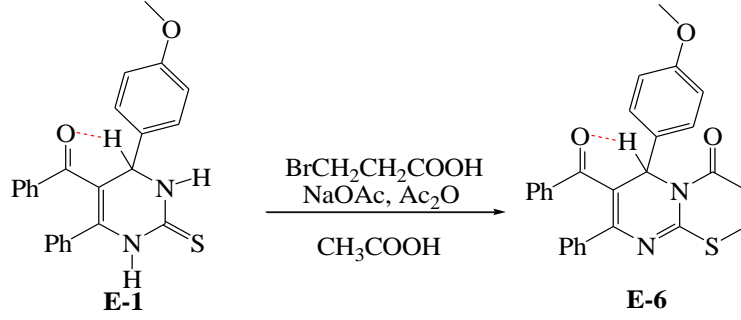


Şekil 4.5. **E-5** bileşiğinin sentez tepkimesi.

4.1.6. 7-Benzoil-6-(4-metoksifenil)-8-fenil-2,3-dihidropirimido[2,1-*b*][1,3]tiyazin-4(6*H*)-on (**E-6**).

E-1 bileşiği (0.400 g, 1 mmol) asetik asit (20 ml) içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine 3-bromopropiyonik asit (0.168 g, 1.1 mmol), susuz sodyum asetat (0.164 g, 2

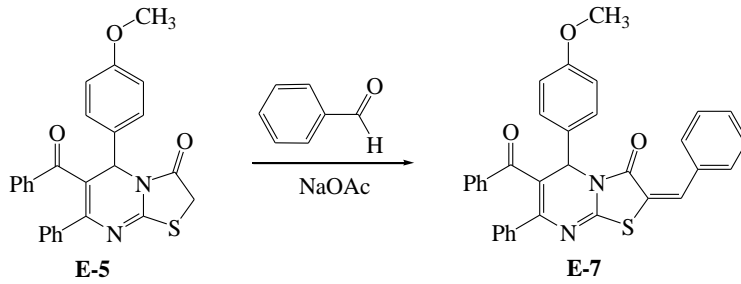
mmol) ve asetik anhidrit (1.2 ml) ilave edilerek iki saat kaynatıldı. Karışım soğutulduktan sonra 100 ml buzlu su karışımına döküldü ve oluşan sarı madde süzüldü. Oluşan ham ürün metanolden kristallendirilerek **E-6** bileşiği elde edildi (Şekil 4.6.). Erime Noktası: 143-144 °C. Verim(%): 77.



Şekil 4.6. **E-6** bileşiğinin sentez tepkimesi.

4.1.7. (E,Z)-6-Benzoil-2-benziliden-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-3(5H)-on (**E-7**).

E-5 bileşiği (0.1 g, 0.227 mmol), benzaldehit (0.227 mmol) ve glasiyel asetik asitteki (10 ml) susuz sodyum asetatın (0.0186 g, 0.227 mmol) bir karışımı dört saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı bir gün bekletildi ve oluşan katı süzülerek alındı. Su ile yıkanarak etanolden kristallendirildi ve **E-7** bileşiği elde edildi (Şekil 4.7). Erime Noktası: 216-217 °C. Verim(%): 75.



Şekil 4.7. **E-7** bileşiğinin sentez tepkimesi.

4.2. Hesaplamalı Kimya

Kimyasal hesaplamalarda Gaussian 09W paket programı kullanıldı. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ile kuantum kimyasal metotları aracılığıyla Biginelli

reaksiyonunun oluşum mekanizması için önerilen farklı yaklaşımlar incelendi. Bu hesaplamalarda reaksiyon esnasında oluşan muhtemel ara ürünlerin ilgili enerjileri, etanol içerisinde, B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplandı.

4.3. Toplam Antioksidan Kapasite

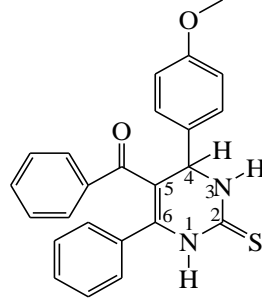
Sentezlenen yeni pirimidin türevlerinin toplam antioksidan kapasiteleri *in vitro* ortamda ABTS yöntemi kullanılarak incelendi.

4.4. Elektrokimyasal Analiz

Elde edilen bileşiklerin elektrokimyasal zellikleri CV ve DPV ile araştırıldı. Mevcut bileşiklerin elektrokimyasal özellikleri, 1 mM olacak şekilde Ag/AgCl referans elektrotuna karşı camsı elektrotta 0.10 M tetrabtilamonyumperklorat (TBAP) destek elektrolit içeren DMSO' da incelendi.

5. BULGULAR

5.1. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin "E-1" (C₂₄H₂₀N₂O₂S)



Şekil 5.1. E-1 bileşiğinin yapısı.

Erime Noktası: 241-242 °C

Verim(%): 70

C₂₄H₂₀N₂O₂S: 400.49 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	71.98	5.03	6.99
Bulunan(%)	71.96	5.01	7.00

IR (KBr, cm⁻¹):

3321 ve 3194 (Pirimidin N-H gerilme titreşimleri)

2951 ve 2831 (Alifatik C-H)

1601 (İmin C=N)

1547 (Benzoil karbonili)

1250 (Pirimidin C=S)

1196 (C-O-CH₃)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=10.57 (s, 1H, N₁-H protonu)

δ=9.85 (d, 1H, J=2.8 Hz N₃-H protonu)

δ=7.34 (d, 2H, J=8.8 Hz, aromatik halka protonları)

$\delta=7.27$ (d, 2H, $J=7.2$ Hz, aromatik halka protonları)

$\delta=7.20-7.02$ (m, 8H, aromatik halka protonları)

$\delta=6.95$ (d, 2H, $J=8.4$ Hz, aromatik halka protonları)

$\delta=5.29$ (d, 1H, $J= 3.6$ Hz) (C_4 protonu)

$\delta=3.70$ (s, 1H, $-OCH_3$ protonları)

^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

$\delta=195.3$ ppm (Benzoil karbonili)

$\delta=175.2$ ppm (Pirimidin C=S)

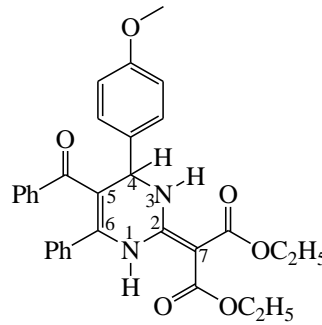
$\delta=159.2, 145.2, 139.4, 135.4, 132.9, 131.5, 130.4, 130.3, 128.9, 128.3, 128.2, 128.0, 114.4$ ppm (C_2 karbonu, C_6 karbonu ve aromatik halka karbonları)

$\delta=110.7$ ppm (C_5 karbonu)

$\delta=55.6$ ppm ($-OCH_3$ karbonu)

$\delta=55.3$ ppm (C_4 karbonu)

5.2. Dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonat "E-2" ($C_{31}H_{30}N_2O_6$)



Şekil 5.2. E-2 bileşiğinin yapısı.

Erime Noktası: 169-170 °C

Verim(%): 74

$C_{31}H_{30}N_2O_6$: 526.58 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	70.71	5.74	5.32
Bulunan(%)	70.58	5.67	5.37

IR (KBr, cm⁻¹):

3236, 3120 (Pirimidin N-H gerilme titreşimleri)

3059, 2982 (Aromatik C-H)

2932, 2905, 2835 (Alifatik C-H)

1635 (Ester karbonili)

1612 (Benzoil karbonili)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=11.92 ppm (s, 1H, N₁-H protonu)

δ=10.37 ppm (d, 1H, *J*=4 Hz, N₃-H protonu)

δ=7.36-7.41 ppm (m, 4H, aromatik halka protonları)

δ=7.30 ppm (dd, 2H, *J*₁= 4 Hz, *J*₂= 4 Hz, aromatik halka protonları)

δ=7.20 ppm (t, 4H, aromatik halka protonları)

δ=7.07 ppm (t, 2H, aromatik halka protonları)

δ=6.93 ppm (dd, 2H, *J*₁= 4 Hz, *J*₂= 4 Hz, aromatik halka protonları)

δ=5.73 ppm (d, 1H, *J*= 4 Hz, C₄ protonu)

δ=4.03-4.15 ppm (m, 4H, Ester yapısındaki -CH₂ protonları)

δ=3.72 ppm (s, 3H, -OCH₃ protonları)

δ=1.22 ppm (t, 6H, Ester yapısındaki -CH₃ protonları)

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=194.1 ppm (Benzoil karbonili)

δ=169.6 ppm (ester karbonil karbonları)

δ=158.8, 156.2, 143.4, 138.4, 134.5, 133.5, 131.4, 130.2, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 114.0 ppm (C₂ karbonu, C₆ karbonu, C₇ karbonu ve aromatik halka karbonları)

δ=110.8 ppm (C₅ karbonu)

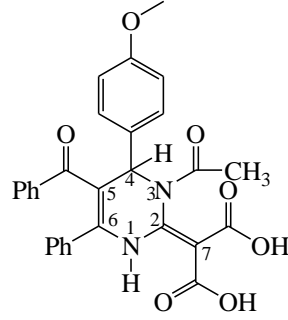
δ=59.3 ppm (Ester grubuna ait -OCH₂ karbonu)

δ=55.0 ppm (-OCH₃ karbonu)

δ=52.1 ppm (C₄ karbonu)

δ=14.1 ppm (Ester grubuna ait -CH₃ karbonu)

5.3. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonik asit "E-3" (C₂₉H₂₄N₂O₇)



Şekil 5.3. E-3 bileşiğinin yapısı.

Erime Noktası: 221-222 °C

Verim(%): 49

C₂₉H₂₄N₂O₇: 512.51g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	67.96	4.72	5.47
Bulunan(%)	67.97	4.70	5.45

IR (KBr, cm⁻¹):

3136 (Pirimidin N-H gerilme titreşimi)

2974, 2939 ve 2893 (Alifatik C-H)

1747 (Asetil karbonili)

1678, 1631 (Ester grubuna ait asit karbonili)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=12.08 ppm (s, 1H, -COOH protonları)

δ=11.83 ppm (s, 1H, N₁-H protonu)

δ=7.47 ppm (t, 4H, Aromatik halka protonları)

δ=7.33 ppm (dd, 2H, J=4 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=7.27 ppm (d, 1H, J=8 Hz, Aromatik halka protonu)

δ=7.20 ppm (d, 3H, J=8 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=7.13 ppm (t, 2H, Aromatik halka protonları)

δ=6.96 ppm (d, 2H, J=12 Hz, Aromatik halka protonları)

$\delta=5.81$ ppm (s, 1H, C₄ protonu)

$\delta=3.72$ ppm (s, 3H, -OCH₃ protonları)

$\delta=2.45$ ppm (s, 3H, Asetil grubu -CH₃ protonları)

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

$\delta=194.1$ ppm (Benzoil karbonili)

$\delta=159.6, 159.5$ ppm (C₂ karbonu ve karboksilik asit karbonlarına)

$\delta=138.0, 136.8, 132.7, 132.5, 131.4, 130.2, 129.3, 129.1, 128.7, 128.1, 127.9, 127.6, 125.4, 124.2, 114.2$, ppm (C₆ karbonu, C₇ karbonu, asetil karbonili ve aromatik halka karbonları)

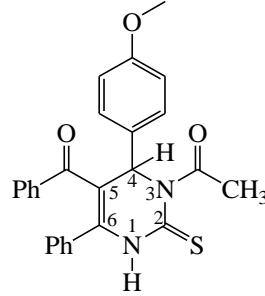
$\delta=112.9$ ppm (C₅ karbonu)

$\delta=55.1$ ppm (-OCH₃ karbonu)

$\delta=55.0$ ppm (C₄ karbonu)

$\delta=17.6$ ppm (Asetil grubuna ait -CH₃ karbonu)

5.4. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin "E-4" (C₂₆H₂₂N₂O₃S)



Şekil 5.4. E-4 bileşiğinin yapısı.

Erime Noktası: 129-130 °C

Verim(%): 64

C₂₆H₂₂N₂O₃S: 442.53 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	70.57	5.01	6.33
Bulunan(%)	70.08	5.22	6.48

IR(KBr, cm⁻¹):

3279 (Pirimidin N-H gerilme titreşimi)

2993, 2962 (Alifatik C-H)

1681 (Asetil karbonili)

1616 (Benzoil karbonili)

1238 (Pirimidin C=S)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=11.86 ppm (s, 1H, N₁-H protonu)

δ=7.44 ppm (d, 2H, *J*=7.6 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=7.33 ppm (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=7.28 ppm (d, 2H, *J*=7.2 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=7.18-7.25 ppm (m, 2H, Aromatik halka protonları)

δ=7.06-7.15 ppm (m, 4H, Aromatik halka protonları)

δ=6.96 ppm (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=6.40 ppm (s, 1H, C₄ protonu)

δ=3.75 ppm (s, 3H, -OCH₃ protonları)

δ=2.79 ppm (s, 3H, Asetil grubundaki -CH₃ protonları)

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=195.1 ppm (Benzoil karbonili)

δ=178.6 ppm (Pirimidin C=S karbonu)

δ=173.9 ppm (Asetil grubundaki karbonil)

δ=159.3 ppm (C₂ karbonu)

δ=146.1, 138.6, 131.9, 131.8, 131.0, 130.9, 130.8, 129.4, 128.3, 128.2, 128.0, 115.4 ppm (C₆ karbonu ve aromatik bölge karbonları)

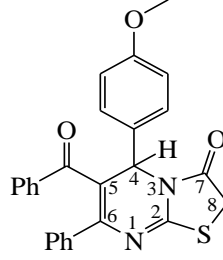
δ=114.4 ppm (C₅ karbonu)

δ=55.6 ppm (-OCH₃ karbonu)

δ=49.1 ppm (C₄ karbonu)

δ=27.8 ppm (Asetil grubu -CH₃ karbonu)

**5.5. 6-Benzoil-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-3(5*H*)-on
“E-5” (C₂₆H₂₀N₂O₃S)**



Şekil 5.5. E-5 bileşiğinin yapısı.

Erime Noktası: 119-120 °C

Verim(%): 68

C₂₆H₂₀N₂O₃S: 440.51 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	70.89	4.58	6.36
Bulunan(%)	70.81	4.52	6.37

IR(KBr, cm⁻¹):

2997, 2932 (Alifatik C-H)

1736 (Tiyazol halkası karbonili)

1636 (Benzoil karbonili)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=7.20-7.36 ppm (m, 7H, Aromatik halka protonları)

δ=7.09 ppm (d, 5H, *J*=12 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=6.89 ppm (d, 2H, *J*=12 Hz, Aromatik halka protonları)

δ=6.11 ppm (s, 1H, C₄ protonu)

δ=4.17 ppm (dd, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=8.8 Hz, Tiyazol halkası -CH₂ protonları)

δ=3.68 ppm (s, 3H, -OCH₃ protonları)

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=195.9 ppm, (Benzoil karbonili)

δ=171.0 (Tiyazol halkasındaki karbonil karbonu)

$\delta=159.7, 159.2, 147.1, 137.4, 137.3, 132.0, 131.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 127.8, 127.6, 116.2$ ppm (C_2, C_6 karbonu ve aromatik bölge karbonları)

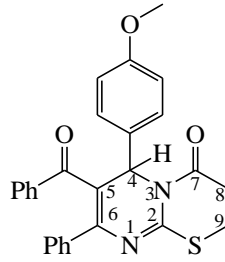
$\delta=114.1$ (C_5 karbonu)

$\delta=56.2$ ppm ($-OCH_3$ karbonu)

$\delta=55.0$ ppm (C_4 karbonu)

$\delta=32.5$ ppm (C_8 karbonu)

5.6. 7-Benzoil-6-(4-metoksifenil)-8-fenil-2,3-dihidropirimido[2,1-b][1,3]tiyazin-4(6H)-on "E-6" ($C_{27}H_{22}N_2O_3S$)



Şekil 5.6. E-6 bileşiğinin yapısı.

Erime Noktası: 143-144 °C

Verim(%): 77

$C_{27}H_{22}N_2O_3S$: 454.54 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	71.34	4.88	6.16
Bulunan(%)	71.35	4.92	6.10

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

2974, 2932 (Alifatik C-H)

1704 (Tiyazin halkası karbonili)

1604 (Benzoil karbonili)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

$\delta=7.41$ ppm (d, 2H, $J=8$ Hz Aromatik halka protonları)

$\delta=7.09-7.31$ ppm (m, 10H, Aromatik halka protonları)

$\delta=6.92$ ppm (d, 2H, $J=12$ Hz, Aromatik halka protonları)

$\delta=6.83$ ppm (s, 1H, C₄ protonu)

$\delta=3.69$ ppm (s, 3H, -OCH₃ protonları)

$\delta=3.02-3.28$ ppm(m, 4H, Tiyazin halkasındaki -CH₂'lere ait protonlar)

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

$\delta=195.7$ ppm (Benzoil karbonili)

$\delta=168.7$ ppm (Tiyazin halkasındaki karbonil karbonu)

$\delta=159.1, 155.5, 147.3, 137.4, 136.3, 132.1, 131.7, 129.1, 128.9, 128.7, 127.9, 127.6, 122.6, 118.8$ (C₂, C₆ karbonu ve aromatik bölge karbonları)

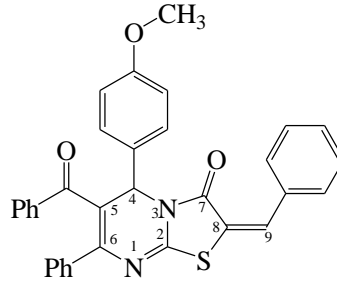
$\delta=114.3$ ppm (C₅ karbonu)

$\delta=55.0$ ppm (-OCH₃ karbonu)

$\delta=51.5$ ppm (C₄ karbonu)

$\delta=25.4, 21.2$ ppm (C₇ ve C₈ karbonu)

5.7. (E,Z)-6-Benzoil-2-benziliden-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-3(5H)-on "E-7" (C₃₃H₂₄N₂O₃S)



Şekil 5.7. E-7 bileşiğinin yapısı.

Erime Noktası: 216-217 °C

Verim(%): 75

C₃₃H₂₄N₂O₃S: 528.62 g/mol

Bileşen	C	H	N
Hesaplanan(%)	74.98	4.58	5.30
Bulunan(%)	74.96	4.55	5.32

IR(KBr, cm⁻¹):

2986, 2893 (Alifatik C-H)

1712 (Tiyazol halkası karbonili)

1639 (Benzoil karbonili)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=7.80 ppm (s, 1H, Tiyazol halkasına bağlı -CH protonu)

δ=7.63 ppm (dd, 2H, $J_1=4$ Hz, $J_2=4$ Hz, Aromatik halka protonları)

δ=7.46-7.56 ppm (m, 3H, Aromatik halka protonları)

δ=7.39 ppm (dd, 2H, Aromatik halka protonları)

δ=7.28-7.34 ppm (m, 4H, Aromatik halka protonları)

δ=7.21-7.26 ppm (m, 1H, Aromatik halka protonları)

δ=7.09 ppm (m, 5H, Aromatik halka protonları)

δ=6.87 ppm (dd, 2H, $J_1=4$ Hz, $J_2=4$ Hz, Aromatik halka protonları)

δ=6.25 ppm (s, 1H, C₄ protonu)

δ=3.65 ppm (s, 3H, -OCH₃ protonları)

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ=196.2 ppm (Benzoil karbonili)

δ=164.7 ppm (Tiyazol halkasındaki karbonil karbonu)

δ=159.8, 154.8, 146.7, 137.6, 137.5, 133.4, 132.9, 132.8, 131.8, 131.1, 130.4, 129.9, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 120.4, 117.9 ppm (C₂, C₆, C₈, C₉ karbonu ve aromatik bölge karbonları)

δ=114.6 ppm (C₅ karbonu)

δ=57.1 ppm (-OCH₃ karbonu)

δ=55.5 ppm (C₄ karbonu)

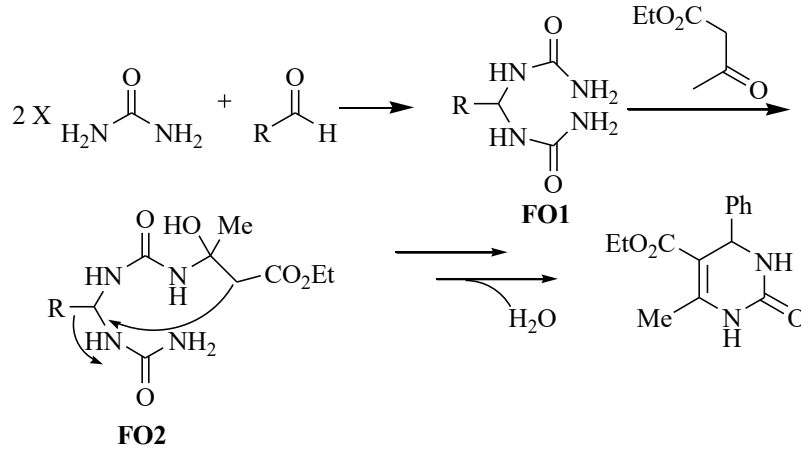
6. TARTIŞMA VE SONUÇ

6.1. Hesaplamalı Kimya

Öncelikle, sentez yöntemi olarak kullandığımız, özel isimli reaksiyonlar sınıfından olan Biginelli reaksiyonu için bu güne kadar önerilmiş olan reaksiyon mekanizmalarından hangisini, bizim çalışmalarımızda baz almamız gerektiğine karar vermek için Folkers, Sweet ve Kappe'nin önermiş oldukları mekanizmaları DFT yöntemi kullanarak Gaussian paket programı ile çalıştık. Bu yöntemler;

1. Folkers ve arkadaşları.

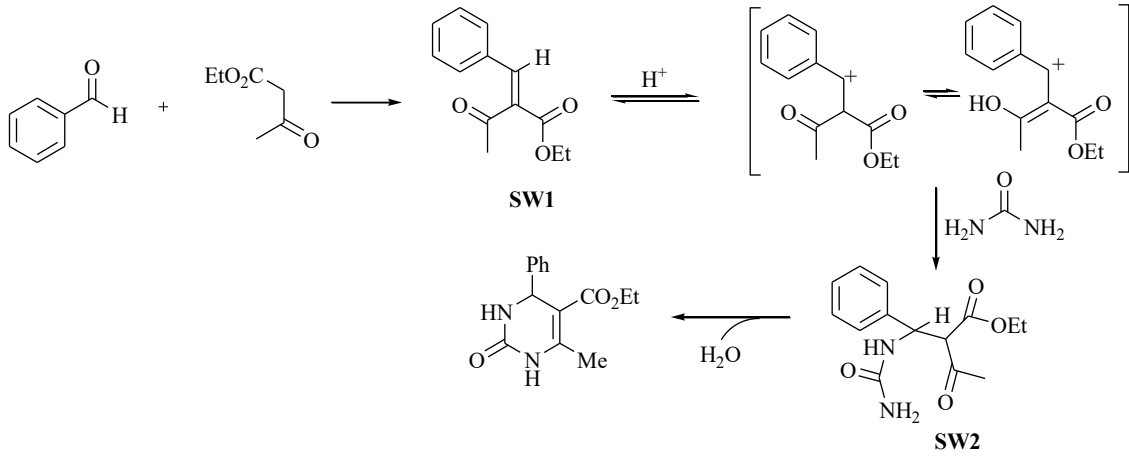
Folkers ve arkadaşlarının önerdiği mekanizmaya göre, ilk aşamada benzaldehit ve üre reaksiyona girerek ara ürün oluşturmakta daha sonra etilasetoasetat bu ara ürünle reaksiyona girerek nihai ürünü meydana getirmektedir (Folkers ve Johnson, 1933), (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Folkers ve Johnson tarafından önerilen mekanizma.

2. Sweet ve arkadaşları.

Önerilen bu mekanizmada ise ilk aşamada benzaldehit ve etilasetoasetatın girişimi ile bir ara ürün oluştuğunu daha sonra bu ara ürün ile ürenin reaksiyonu sonucu nihai ürünün oluştuğunu ön görmüşlerdir (Sweet ve Fissekis, 1973), (Şekil 6.2).

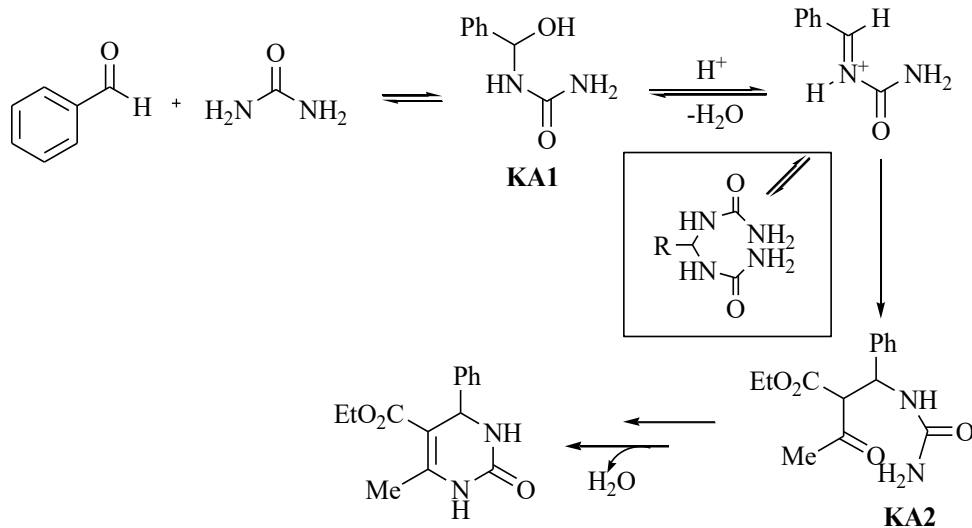


Şekil 6.2. Sweet ve Fissekis tarafından önerilen mekanizma.

3. C. Oliver Kappe.

Kappenin önerdiği mekanizmaya göre, ilk aşamada benzaldehit ve üre girişimde bulunarak bir ara ürün oluşturmakta daha sonra etilasetoasetat reaksiyona iştirak ederek nihai ürünü oluşturmaktadır (Kappe, 1997), (Şekil 6.3).

Kappenin önerdiği mekanizma Folkers ve Johnson tarafından önerilen mekanizmaya oldukça yakındır.



Şekil 6.3. Kappe tarafından önerilen mekanizma.

Gaussian 09W paket programı kullanılarak yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ile Folkers, Sweet ve Kappe'in önerdikleri reaksiyon mekanizmasında oluşan muhtemel

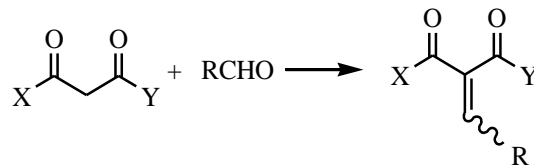
ara ürünlerin enerjileri hesaplandı. Hesaplamalar etanol içerisinde B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde gerçekleştirildi. Elde edilmiş olan değerler Çizelge 6.1.'de verilmiştir.

Çizelge 6.1. Biginelli reaksiyonu için etanolde, B3LYP/6-31G (d,p) seviyesinde hesaplanan ilgili enerjileri

	Toplam Enerji (au)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE (eV)	
FO1	-719.73744328	-0.248	-0.292	0.044	
FO2	-1180.0842497	-5.710	-0.228	5.482	
SW1	-804.74417111	-6.603	-2.018	4.584	4.584-2.455=2.129
SW2	-1029.4848399	-6.099	-3.644	2.455	
KA1	-874.21054292	-9.206	3.349	5.856	
KA2	-1029.4848399	-6.099	-3.644	2.455	

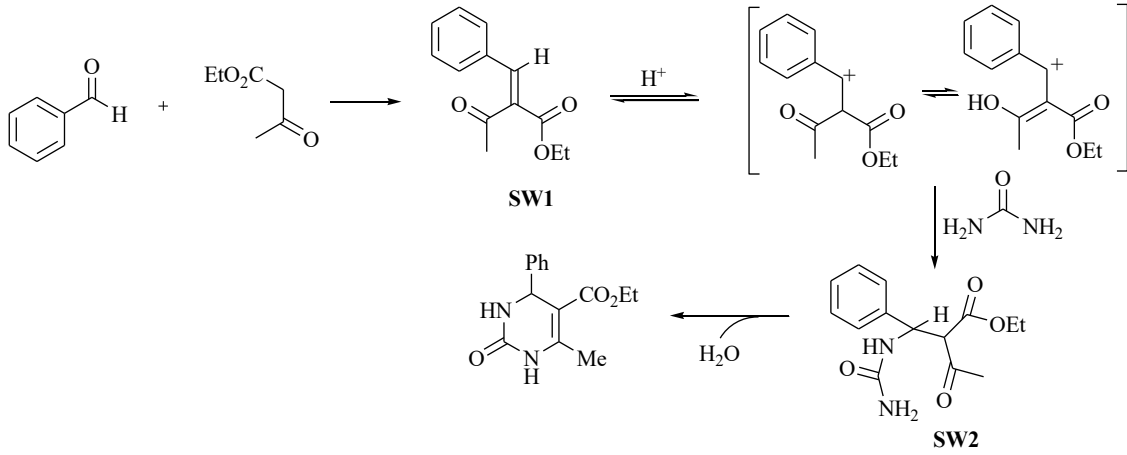
Hesaplamalarda elde edilen veriler toplam reaksiyon süreçlerinin ekzotermik olduğunu gösterdi. Sweet (SW) tarafından önerilen mekanizmaya göre, ara ürünlerin toplam enerjisi diğerlerine göre daha düşük çıkmaktadır. Bu mekanizmada ön görülen iki ara ürün arasındaki enerji farkı 2.129 eV olarak hesaplanmaktadır. Önerilmiş olan diğer iki mekanizmada oluşma ihtimali olan ara ürünlerin enerji farkları ile kıyaslandığında bu mekanizmanın daha olası olma ihtimalinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu hesaplamalara dayanarak bizde de bu tez çalışmasında çıkış maddesi olarak elde edilen 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiğinin oluşum mekanizmasının Sweet'in önermiş olduğu mekanizmaya benzer yürüdüğü izlenimi oluşmuştur.

Sweet'e göre, Biginelli reaksiyonu iki adımda gerçekleşir, birinci adımda, diketon ile aldehit girişimde bulunarak bir ara ürün oluşturur. Sweet'in önerdiği bu ara ürün α,β -doymamış-1,3-diketonların aldehitlerle verdiği reaksiyona benzemektedir. İlgili reaksiyon genel olarak bilinen bir reaksiyondur ve asidik ortamda 1,3-dikarbonil bileşikleri ile aldehit arasında gerçekleşir (Şekil 6.4.), (Akbaş ve ark. 2008).



Şekil 6.4. α,β -doymamış-1,3-diketonların aldehitlerle reaksiyonu.

Önerilen mekanizmaya göre ikinci adımda, ortamda bulunan üre bileşiği 1,3-dikarbonil bileşiği ile aldehitin oluşturduğu ara ürüne atak yaparak pirimidin halka sistemini meydana getirir (Şekil 6.5.). Bu arada asidik karakterde bir katalizörün kullanılması reaksiyon verimine önemli katkı sağlar.



Şekil 6.5. Sweet'e göre reaksiyonun ikinci adımı.

Çalışmaların devamında çıkış maddesi olarak kullanılan 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiği çeşitli reaktiflerle reaksiyona sokularak **E2-E7** ile simgelenen pirimidin türevleri elde edildi. Sentezlenen tüm bu bileşikler için DFT yöntemi kullanılarak B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde optimize edilerek enerji hesaplamaları yapıldı. Bu hesaplamalar ile bileşikler hakkında bazı yapısal ve fizikokimyasal bilgiler elde edildi. Hesaplamalar sonucunda en yüksek dolu moleküler orbital (E_{HOMO}), en düşük boş moleküler orbital (E_{LUMO}) ve bu orbitaller arasındaki enerji farkları (ΔE) hesaplandı (Çizelge 6.2.).

Çizelge 6.2. Sınır moleküler orbital enerjileri (HOMO ve LUMO) ve iç-sınır enerji farkı

Bileşik	Toplam enerji (au)		E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE (eV)
	<i>R</i>	<i>S</i>			
E-1	-1584.77095997	-1584.77227353	-1.805	-1.611	0.194
E-2	-1760.28392185	-1760.27299786	-5.588	-1.849	3.739
E-3	-1603.02241658	-1603.02094691	-5.765	-1.942	3.823
E-4	-1737.34657324	-1737.34695222	-5.826	-2.060	3.766
E-5	-1736.19806841	-1736.19952316	-5.878	-1.903	3.975
E-6	-1775.50786582	-1775.50286974	-5.738	-1.829	3.909
E-7	-2005.35458288	-2005.35594429	-5.737	-2.239	3.496

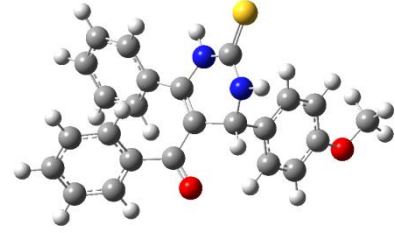
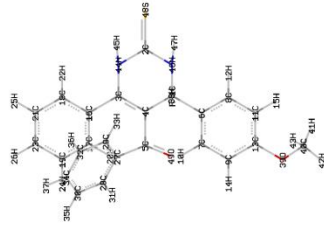
Hesaplamalar sonucunda ele geçen veriler değerlendirildiğinde bileşikler arasında en düşük ΔE değerinin **E-1** bileşiminde, en yüksek ΔE değerinin ise **E-5** bileşiminde hesaplandığı gözlemlendi. Bir bileşik için hesaplamalar sonucu elde edilen ΔE değerinin düşük olması, o bileşik ile gerçekleştirilecek reaksiyonlarda bu bileşimin reaksiyona aktif olacağı şeklinde yorumlanabilir. Hesaplamalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda başlatılan deneysel çalışmalar, yaptığımız hesaplamalarda ön görülen bu yargının doğru olduğunu göstermiştir. Yapılan deneylerde çıkış maddesi olarak kullandığımız **E-1** bileşiği, yapısında bulundurduğu üç pozisyonundaki azot ve iki pozisyonundaki kükürt atomları üzerinden çok çeşitli reaktiflerle başarılı bir şekilde çeşitli pirimidin türevlerine dönüştürülmüştür. Hesaplamalar sonucu bileşiklerin yapısı ve optimize geometrileri elde edilmiş ve Şekil 6.6.'da gösterilmiştir.

Bileşikler

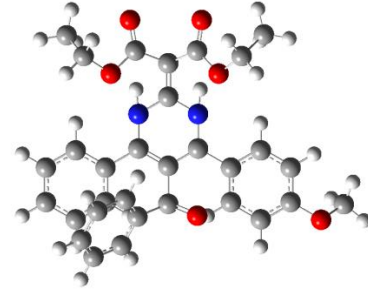
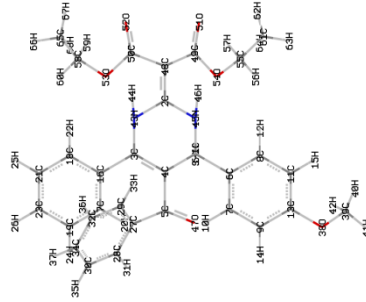
Yapısı

Optimize Edilen Geometrisi

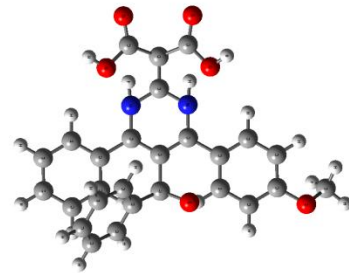
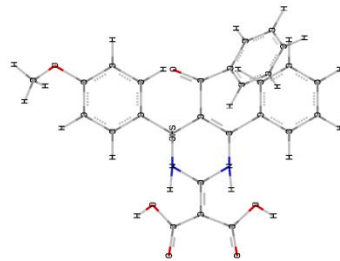
E-1

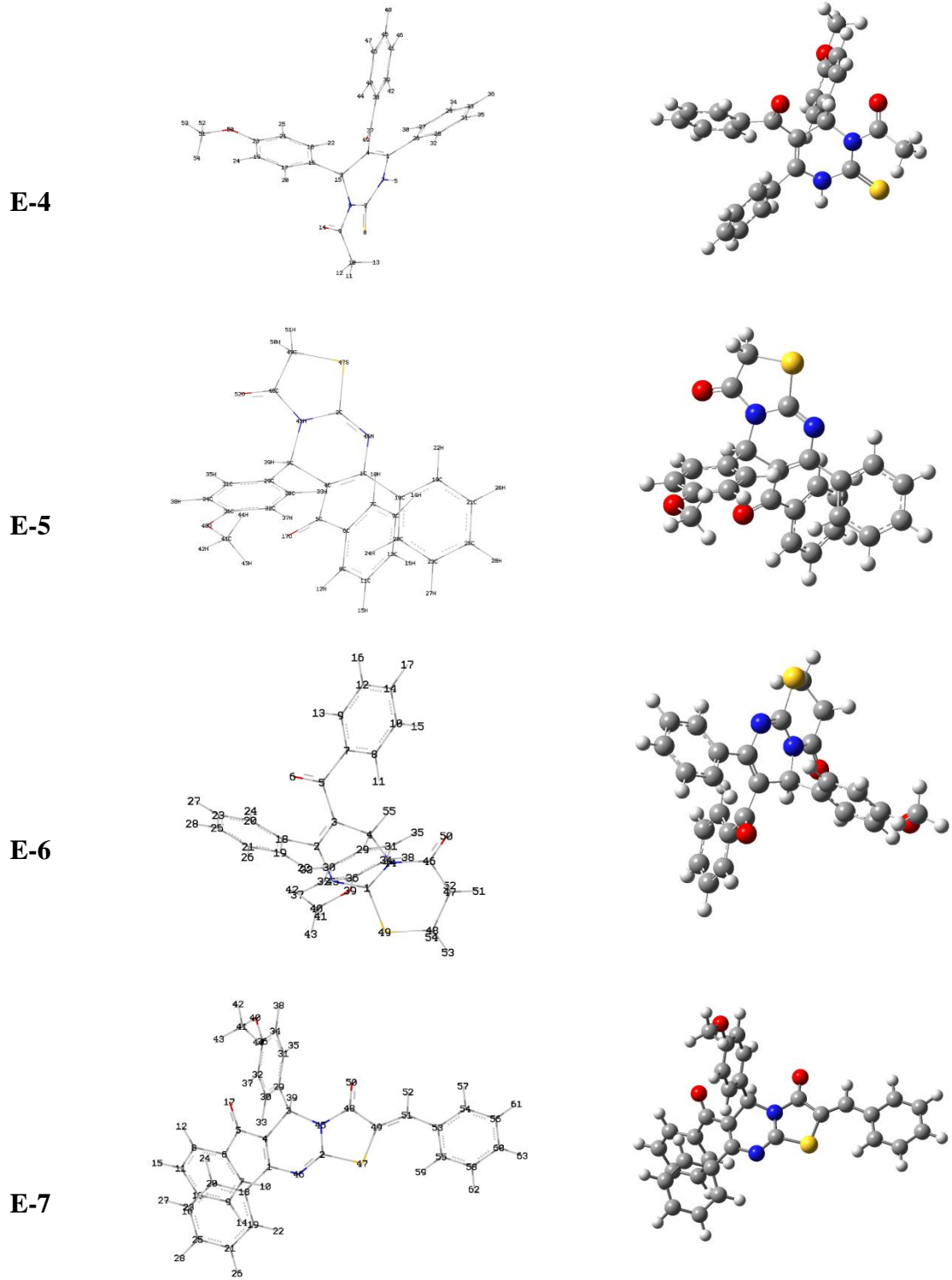


E-2



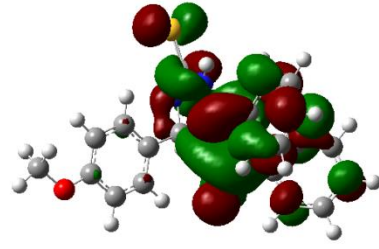
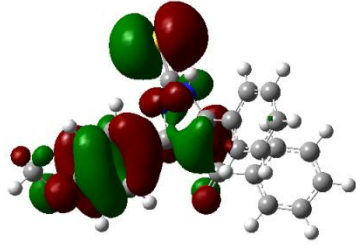
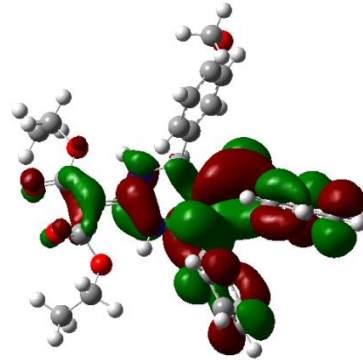
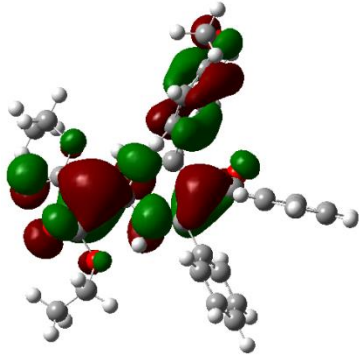
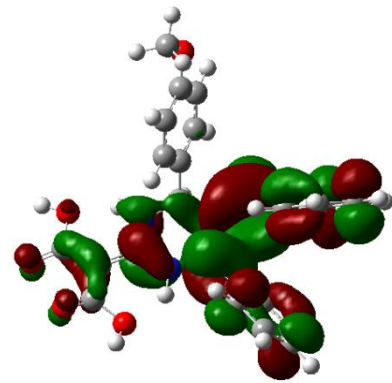
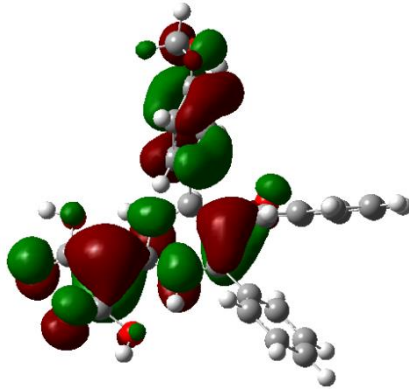
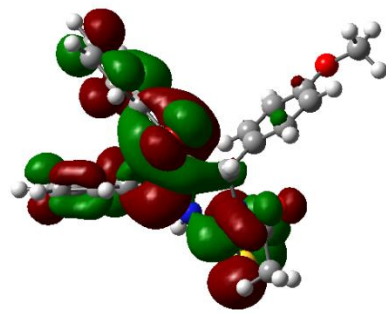
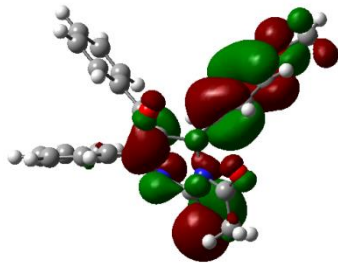
E-3

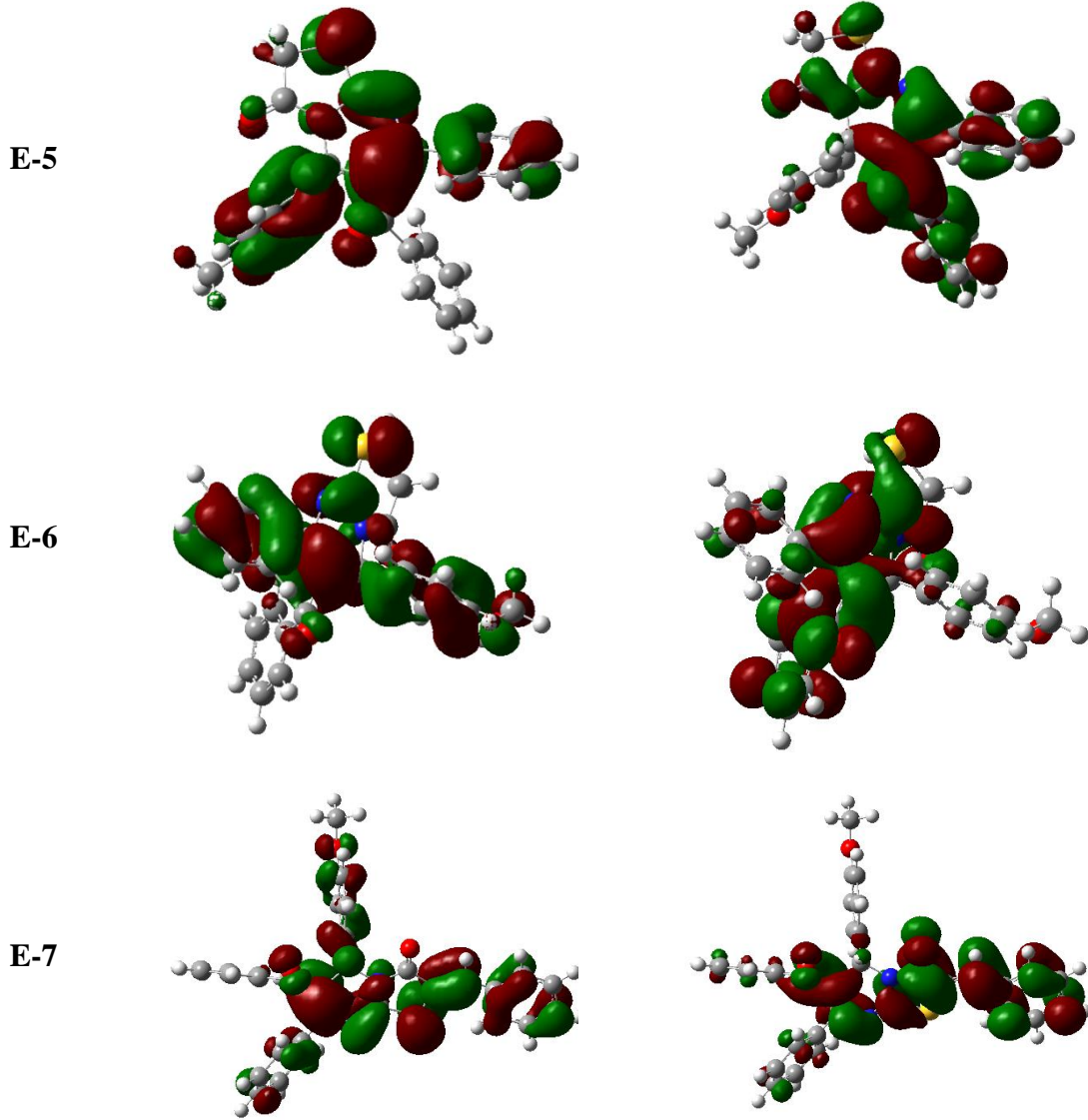




Şekil 6.6. Bileşiklerin optimize edilen konfigürasyonları ve yapıları.

Yapılan hesaplamalar sonucu sentezlenen bileşiklerin gaz fazında HOMO/LUMO diyagramları elde edilmiş ve şekil 6.7.'de gösterilmiştir.

Bileşikler**HOMO****LUMO****E-1****E-2****E-3****E-4**

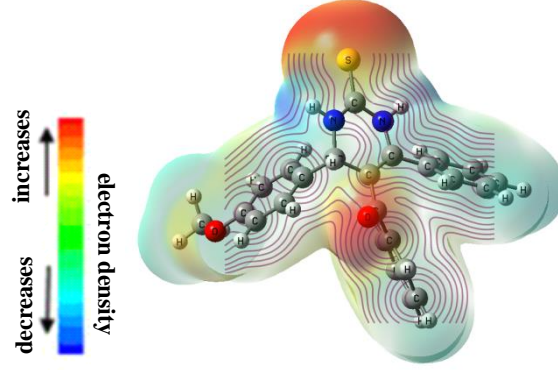


Şekil 6.7. Bileşiklerin HOMO ve LUMO gösterimleri.

Diyagramlardan da görüldüğü üzere genel olarak tüm bileşiklerde HOMO benzoil halkası dışında sistem boyunca delocalize olmuş ve özellikle halkadaki heteroatomlarda ve C₂, C₃ ve C₂₀ atomlarında maksimuma ulaşmıştır. Çıkış maddemiz olan **E-1** bileşiği için özellikle N₃ ve S atomlarında yoğunluğun daha fazla olduğu görülmektedir.

LUMO C₄ konumundaki fenil dışında **E-1** bileşiğinin tüm tarafında delocalize olmuştur ve benzoil halkasında maksimumdur (Şekil 6.7.). **E-1** bileşiğinin toplam enerjisi yüksektir ve diğer bileşiklerle tepkimelere elverişlidir. **E-1** bileşiğinin tepkimeleri bu bilgilere dayalı olarak çalışılmıştır.

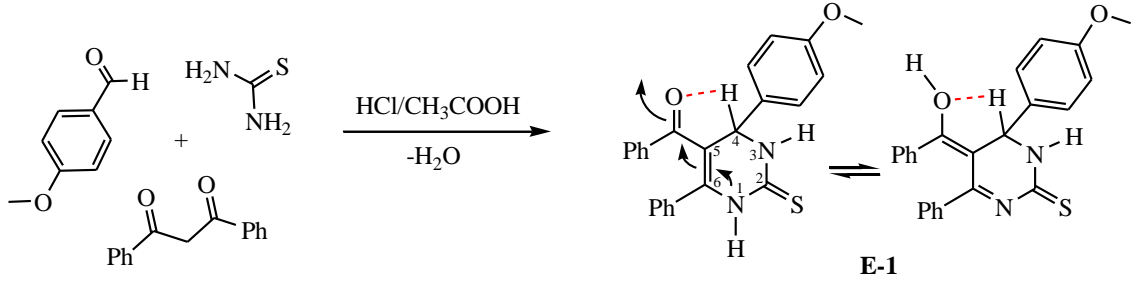
E-1 bileşiğinin düzlemsel örgü haritasında eşyükselti ve toplam yoğunluk SCF/ESP ile elektrostatik potansiyel haritaları Şekil 6.8.'de verilmiştir. SCF/ESP haritasında toplam negatif yük yoğunluğu kırmızı ve sarı, pozitif yük yoğunluğu ise maviyle gösterilmiştir.



Şekil 6.8. **E-1** bileşiğinin elektrostatik potansiyel haritası.

6.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri

6.2.1. 5-Benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (**E-1**).



Şekil 6.9. **E-1** bileşiğinin sentez tepkimesi.

E-1 bileşiği için yapılan optikçe aktiflik analizinde, bileşiğin optikçe aktif olmadığı tespit edilmiştir. **E-1** bileşiği için iki enantiomerin yani R ve S formlarının eşdeğer miktarda (1:1) olduğunu, yani rasem karışım olduğunu söyleyebiliriz.

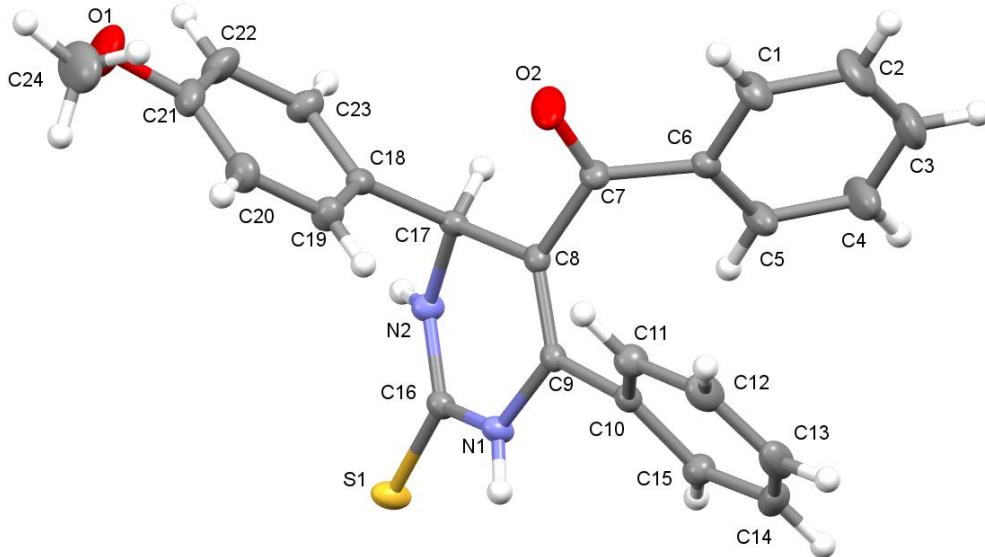
E-1 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.10.) 3321 ve 3194 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal N-H, 2951ve 2831 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller grubu alifatik C-H gerilme titreşim sinyali olarak yorumlanabilir. 1601 cm^{-1} 'deki sinyal C=N grubuna,

1547 cm^{-1} 'deki sinyal karbonil grubuna ait sinyaller olarak yorumlanabilir. 1250 cm^{-1} 'deki sinyal C=S grubuna ve 1196 cm^{-1} 'deki sinyal (C-O-CH₃) grubuna yorumlanabilir.

E-1 bileşiğinin ¹H-NMR (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumunda (Şekil 6.11.), $\delta=10.57$ ppm'de gözlenen singlet N₁-H protonuna, 9.85 ppm'de gözlenen dublet sinyal ($J=2.8$ Hz) ise N₃-H protonuna aittir. $\delta=7.34-6.95$ ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.29$ ppm ($J=3.6$ Hz) de C₄-H protonundan kaynaklanan dublet sinyal olarak görülmektedir. $\delta=3.70$ ppm'de görülen singlet sinyal ise -OCH₃ protonlarına aittir.

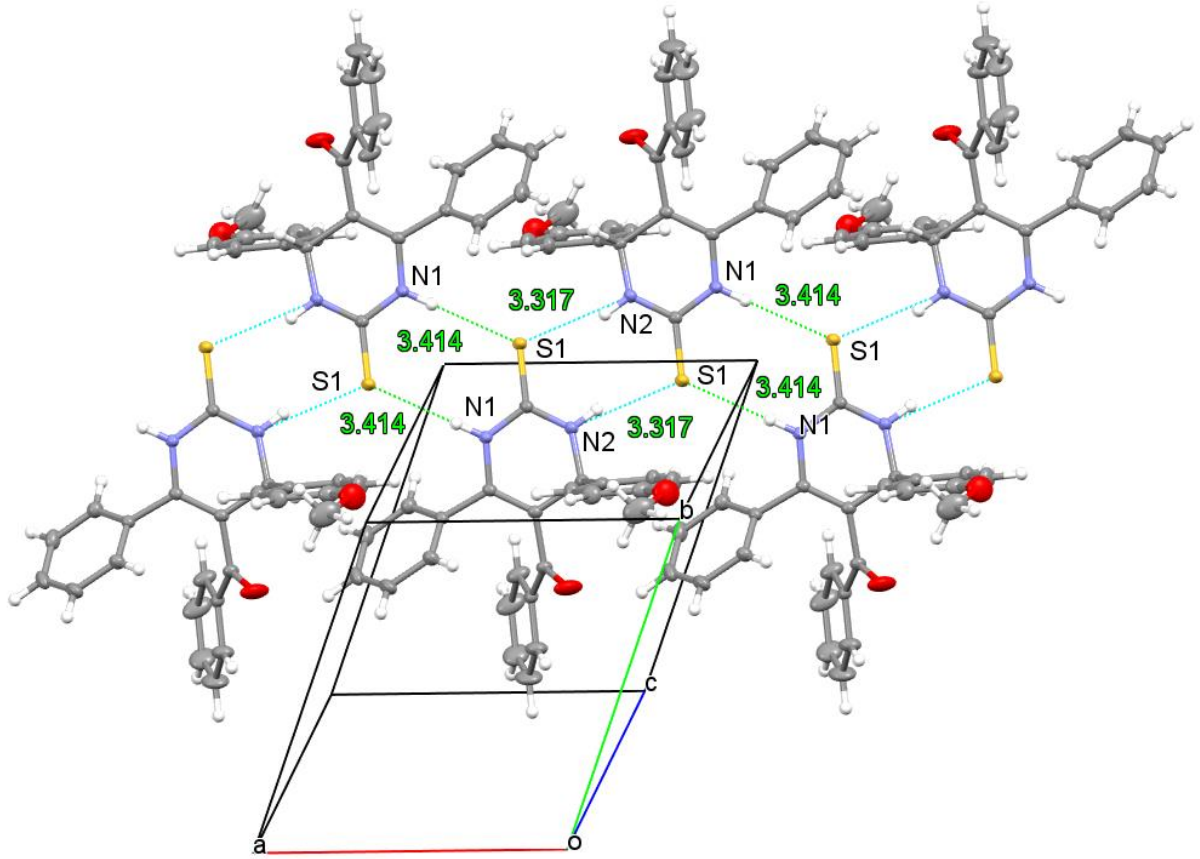
E-1 bileşiğinin ¹³C-NMR (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumunda (Şekil 6.12.), $\delta=195.3$ ppm' deki sinyal karbonil grubundaki karbona ait, 175.2 ppm' deki sinyal pirimidin halkasındaki C=S grubuna ait rezonans sinyalleridir. 159.2, 145.2, 139.4, 135.4, 132.9, 131.5, 130.4, 130.3, 128.9, 128.3, 128.2, 128.0, 114.4 ppm' deki sinyaller C₆ karbonu, C₂ karbonu ve aromatik halkadaki karbonlar kaynaklanmaktadır. 110.7 ppm' deki sinyal C₅ karbonunu, 55.6 ppm' deki sinyal -OCH₃ karbonunu ve 55.3 ppm' deki sinyal ise C₄ karbonunu temsil etmektedir. Elde edilen bileşiğimiz literatürde yer alan analiz sonuçlarına uygundur (Kuraitheerthakumaran ve ark., 2016).

E-1 bileşiğinin moleküler yapısı, tek kristal X-ray difraksiyon analizi kullanılarak başarılı bir şekilde incelenmiştir (Şekil 6.13.).

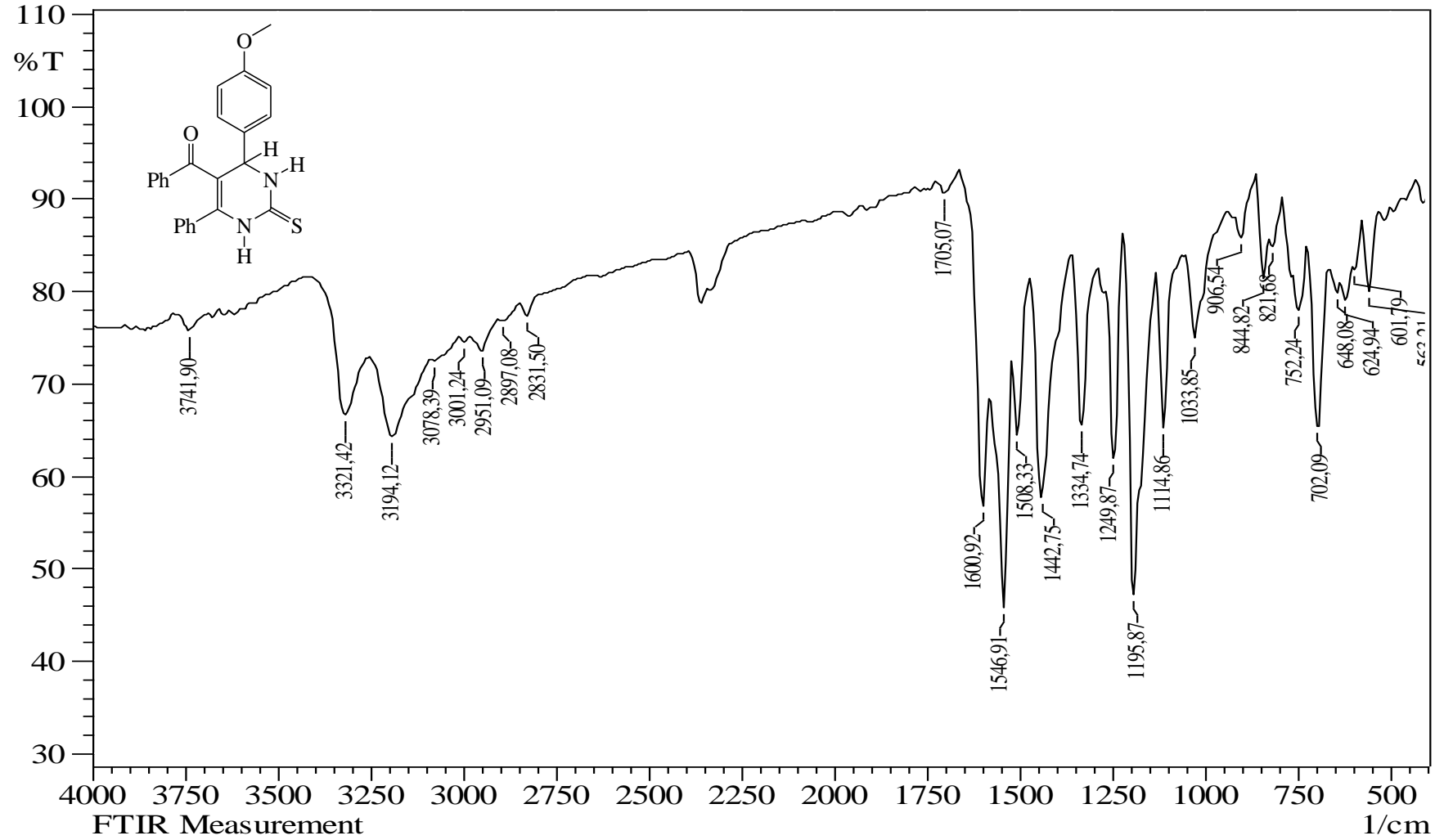


Şekil 6.13. **E-1** bileşiğinin etiketlenmiş atom şeması ile kristal yapısı (Termal elipsoidler %40 muhtemel seviyede çizildi).

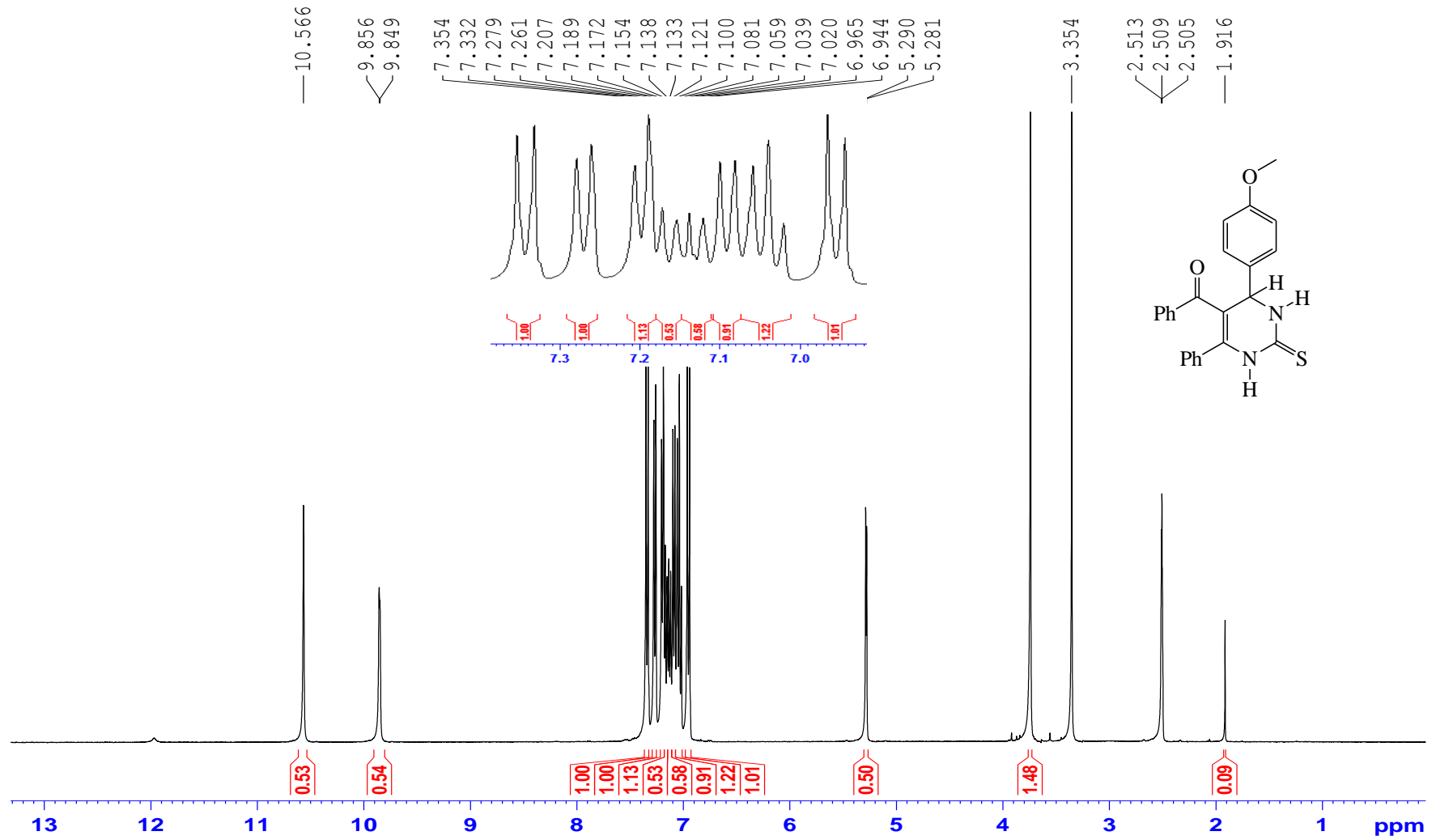
X-Ray difraksiyonu ile **E-1** bileşiminin N ve S atomları H-bağı aracılığıyla birbirine polimerik bir şekilde bağlandığı gözlemlenmiştir (Şekil 6.14.).



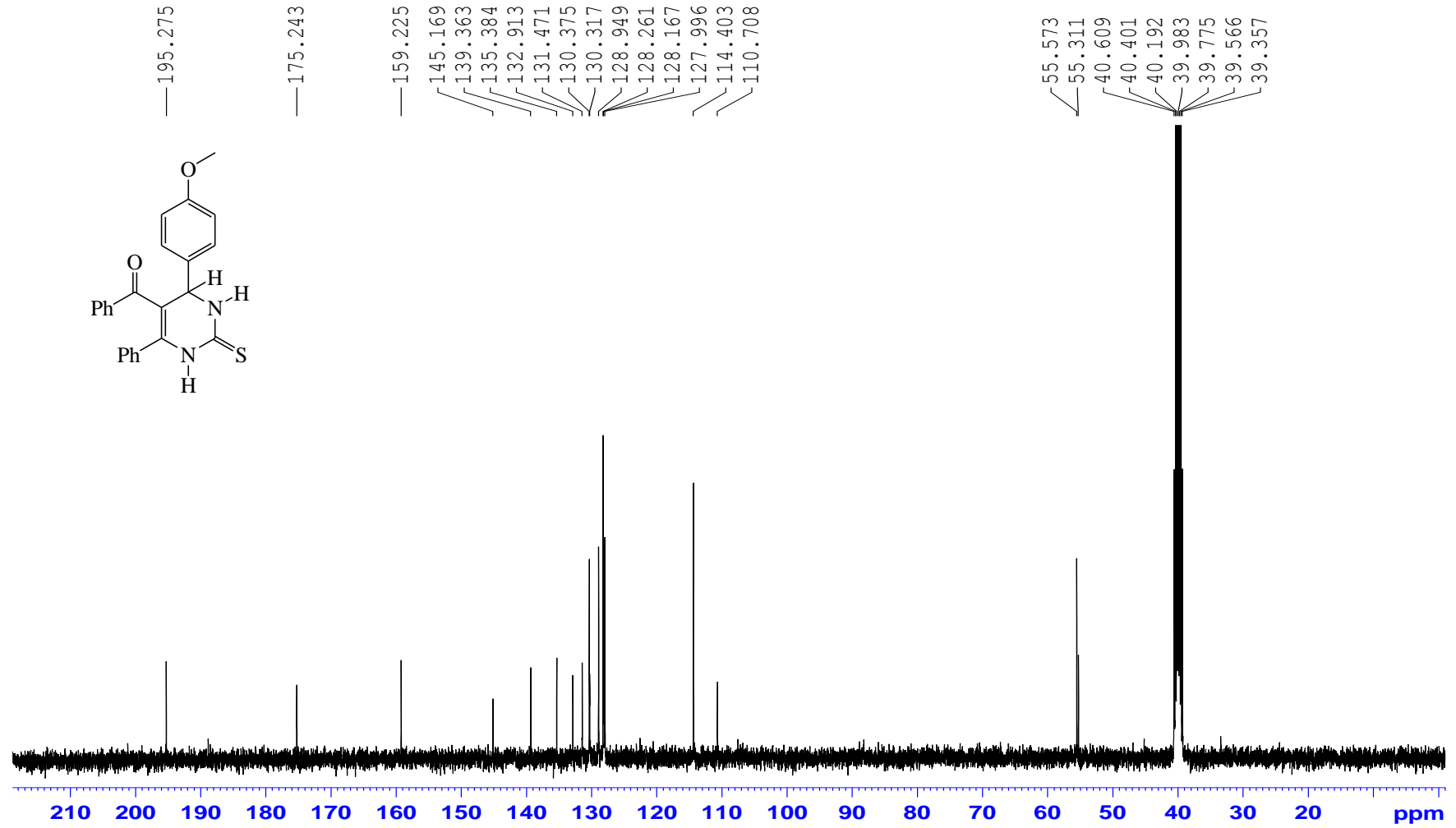
Şekil 6.14. **E-1** bileşiminin Birim hücreler ve 1D-polimerik c-aksisi arasında H-bağı geometrisi.



Şekil 6.10. E-1 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm^{-1}).



Şekil 6.11. **E-1** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).



Şekil 6.12. **E-1** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (400 MHz/DMSO d_6).

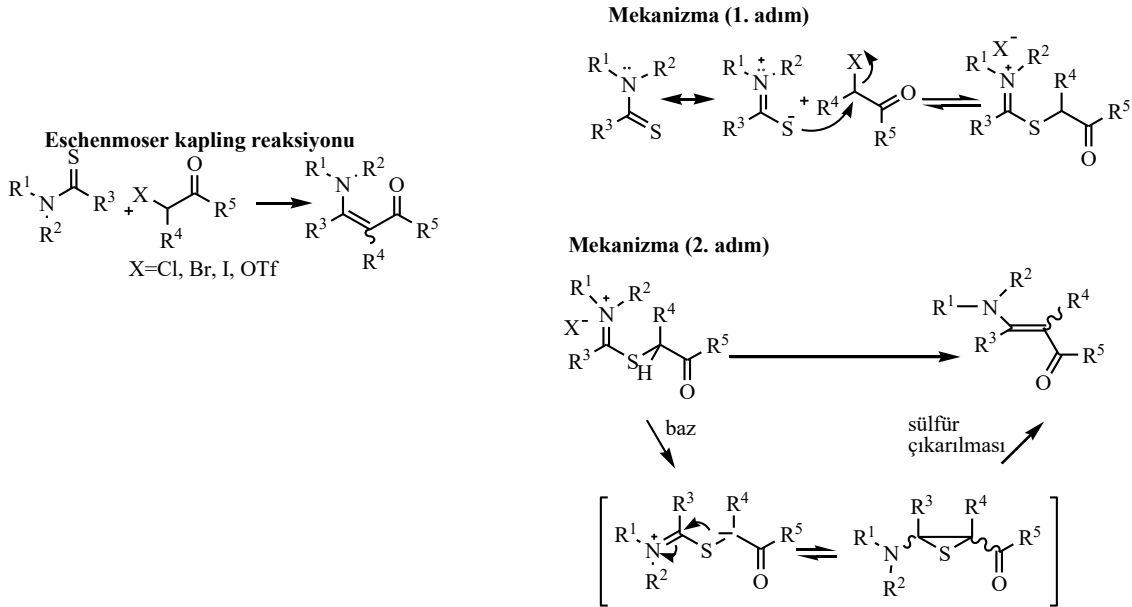
6.2.2. Eschenmoser reaksiyonu ve dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonat (E-2) bileşiğinin sentezi.

6.2.2.1. Eschenmoser reaksiyonu

Bu reaksiyon basamağında, çıkış maddemiz olan **E-1** bileşiğinde bulunan kükürt atomu üzerinden özel isimli reaksiyonlar sınıfında bulunan Eschenmoser sülfür ayrılma reaksiyonu gerçekleştirildi.

Eschenmoser sülfür ayrılma reaksiyonu; α -bromokarbonil bileşiği ile sekonder veya tersiyer tiyoamitlerin reaksiyonu sonucu β -enaminokarbonil bileşiklerinin hazırlanmasında kullanılan bir metottur (Şekil 6.15.). Sülfür eliminasyonu ile yeni ve alken karakterli karbon-karbon (C=C) bağı oluşturan bu reaksiyon metodu ilk olarak Knott tarafından sülfür içeren kromoforların araştırılmasında gerçekleştirilmiş ve daha sonrada Albert Eschenmoser tarafından geliştirilerek B12 vitamininin sentezinde uygulanmıştır.

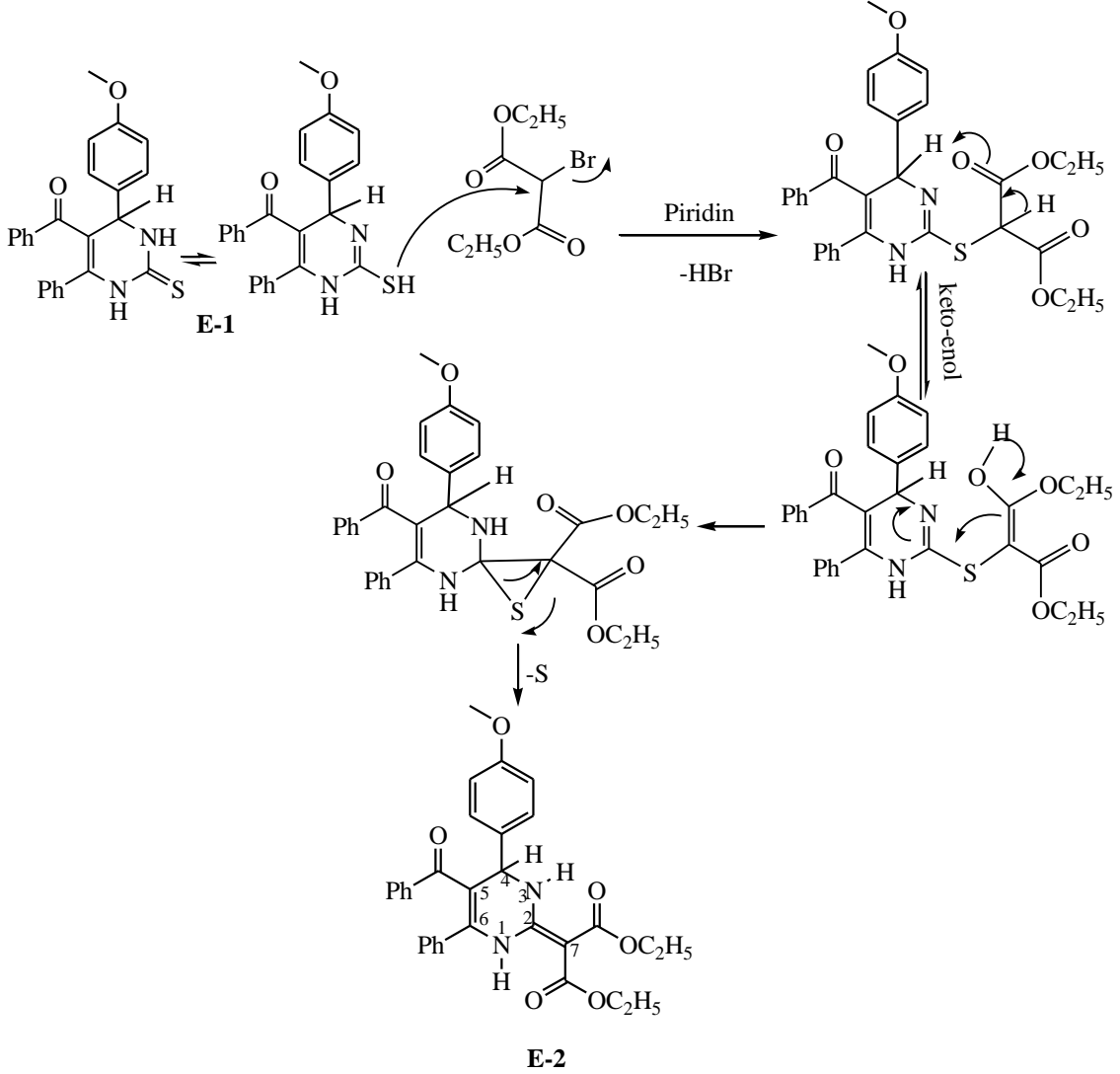
Bu reaksiyon yönteminde reaktif α -tiyoiminyum ara ürününün oluşumundan dolayı daha çok tersiyer tiyoamitler tercih edilmektedir (Neto vd., 2009).



Şekil 6.15. Eschenmoser kapling reaksiyonu ve önerilen mekanizma.

Eschenmoser Sülfid Kontraksiyon reaksiyonu özel bileşik türlerini hazırlamak için mükemmel bir yoldur. Bu metodoloji doğal ürünlerin sentezine yönelik olarak, birçok sentetik stratejilerde özellikle alkaloidlerin sentezinde önemli bir yol olarak başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Russowsky ve Neto, 2004).

6.2.2.2. Dietil 2-(5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonat (E-2) bileşiğinin sentezi.



Şekil 6.16. **E-2** bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.

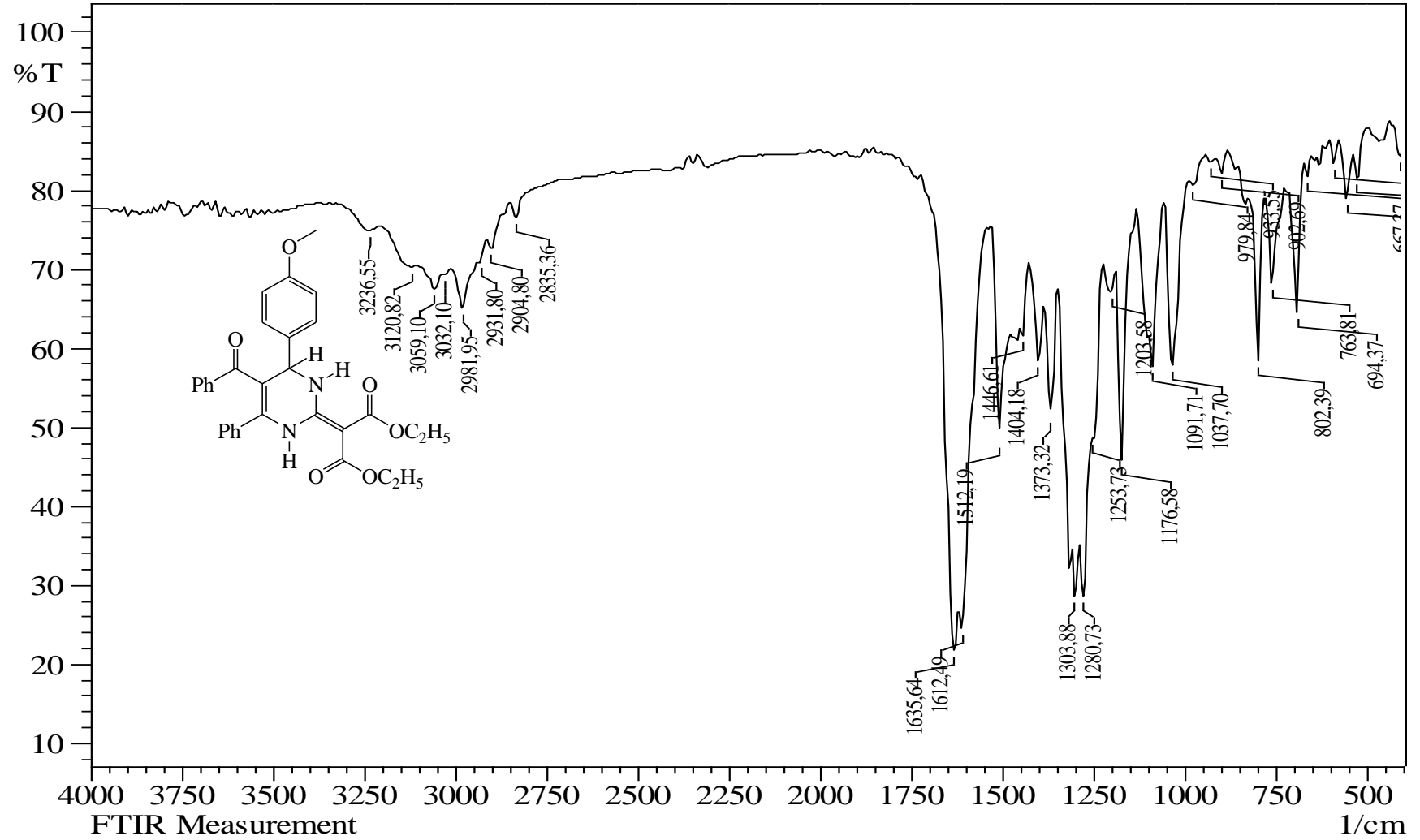
E-2 bileşiğinin reaksiyon mekanizması incelendiğinde, **E-1** bileşiğindeki kükürdün, dietil 2-bromomalonat bileşiğindeki bromun bağlı olduğu karbona atak yapması ile başlamıştır. Bu bağlanma sonucunda meydana gelen yapı kararsızdır. Ara ürün olarak oluşan bu kararsız bileşikte keto-enol tautomerizasyonu meydana gelir ve

böylece episülfit reaksiyonları olarak bilinen kükürdün eliminasyonu ile sonuçlanan bir yapı oluşur.

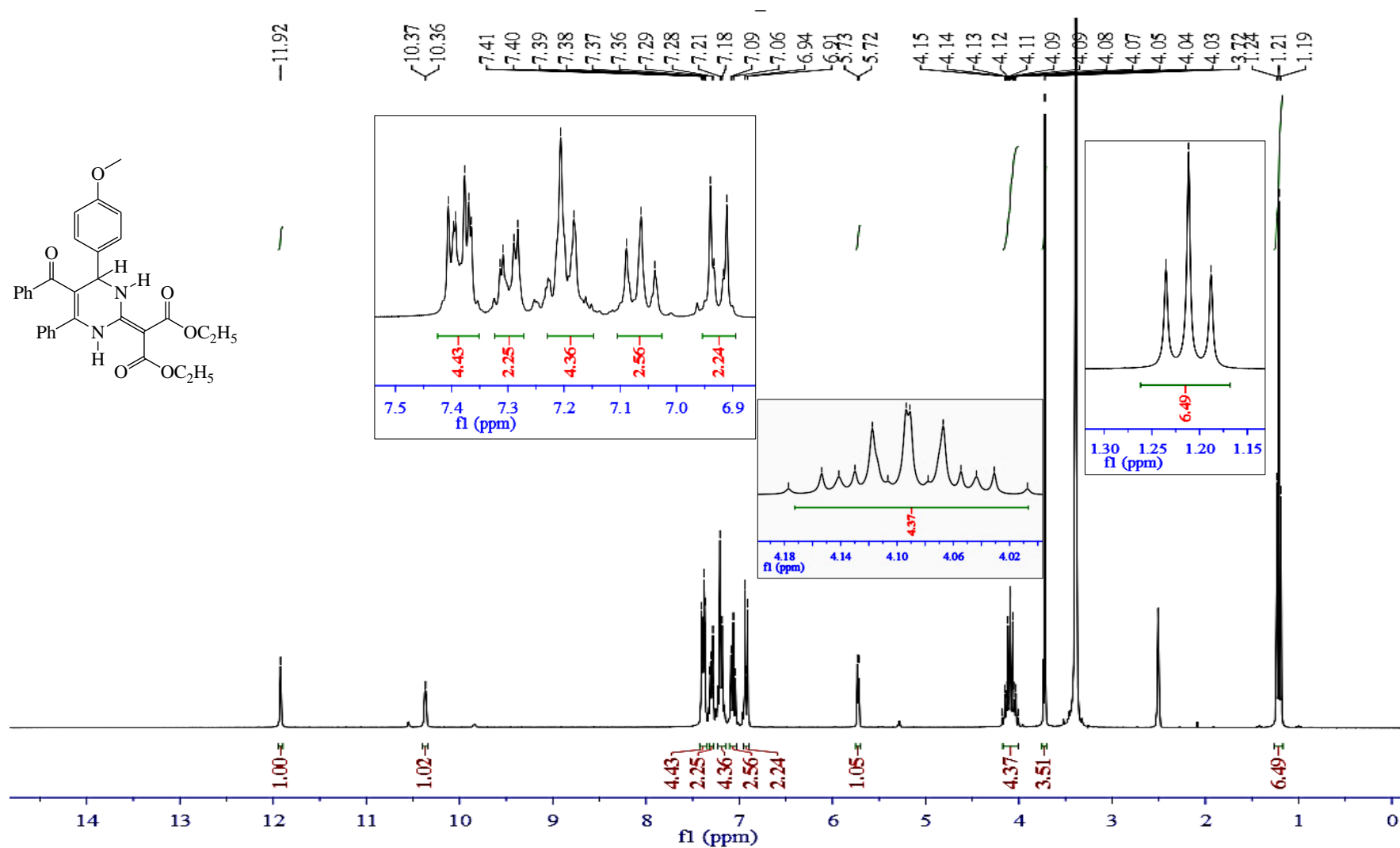
E-2 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.17.), 3236 ve 3120 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal N-H gerilme titreşimlerini, 3059 ve 2982 cm^{-1} de gözlenen sinyal aromatik C-H, 2932, 2905 ve 2835 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller grubu ise alifatik C-H gerilme titreşim sinyalleri olarak yorumlanabilir. 1635 cm^{-1} ester karbonili ve 1612 cm^{-1} 'deki sinyal ise benzoil karboniline ait karbon sinyalleridir.

E-2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.18.), $\delta=11.92$ ppm'de görülen singlet sinyal N₁H protonunu, $\delta=10.37$ ppm'deki dublet sinyal ($J=4$ Hz) ise N₃H protonunu temsil etmektedir. $\delta=7.41-6.93$ ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halkadaki protonlardan kaynaklanmaktadır. $\delta=5.73$ ppm'de gözlemlenen dublet sinyal ($J=4$ Hz) C₄-H protonuna yorumlanabilir. $\delta=4.03-4.15$ ppm aralığında görülen multipler sinyal ester yapısındaki CH₂ protonlarına, $\delta=3.72$ ppm'deki singlet sinyal halkaya bağlı -OCH₃ protonlarını ve $\delta=1.22$ ppm'deki triplet sinyal ise ester ucuna bağlı -CH₃ protonlarını temsil etmektedir.

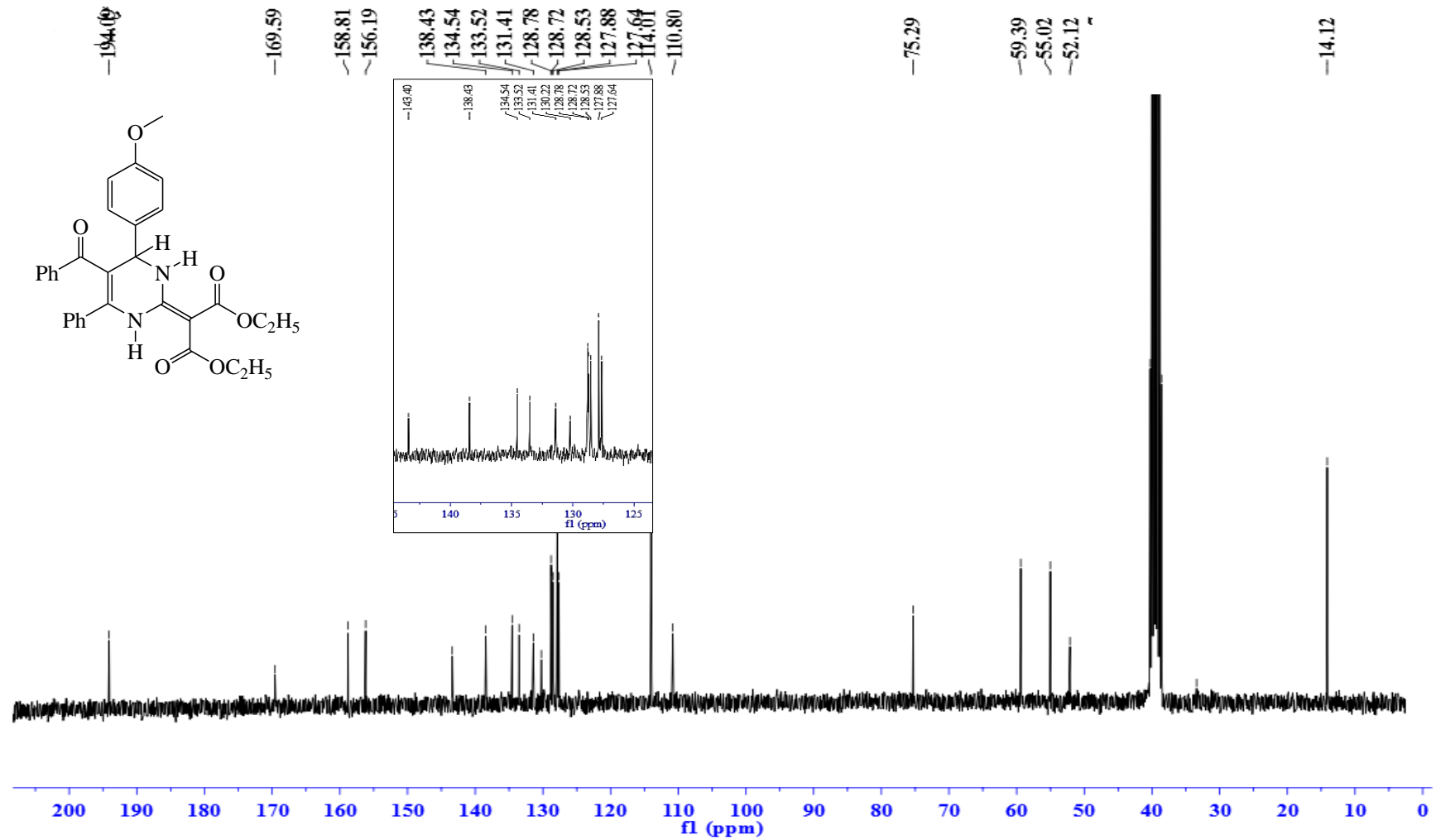
E-2 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.19.), $\delta=194.1$ ppm'deki sinyal benzoil karbonuna, $\delta=169.6$ ppm'deki sinyal ise ester karbonil karbonlarına yorumlanır. **E-2** bileşiğindeki diğer rezonans olan karbonlar 158.8, 156.2, 143.4, 138.4, 134.5, 133.5, 131.4, 130.2, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 114.0 (C₂ karbonu, C₆ karbonu, C₇ karbonu ve aromatik halka karbonları), 110.8 (C₅ karbonu), 59.3 (Ester grubuna ait -OCH₂ karbonu), 55.0 (-OCH₃ karbonu), 52.1 (C₄ karbonu), 14.1 (Ester grubuna ait -CH₃ karbonu) ppm'de sinyal vermiştir.



Şekil 6.17. E-2 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm^{-1}).

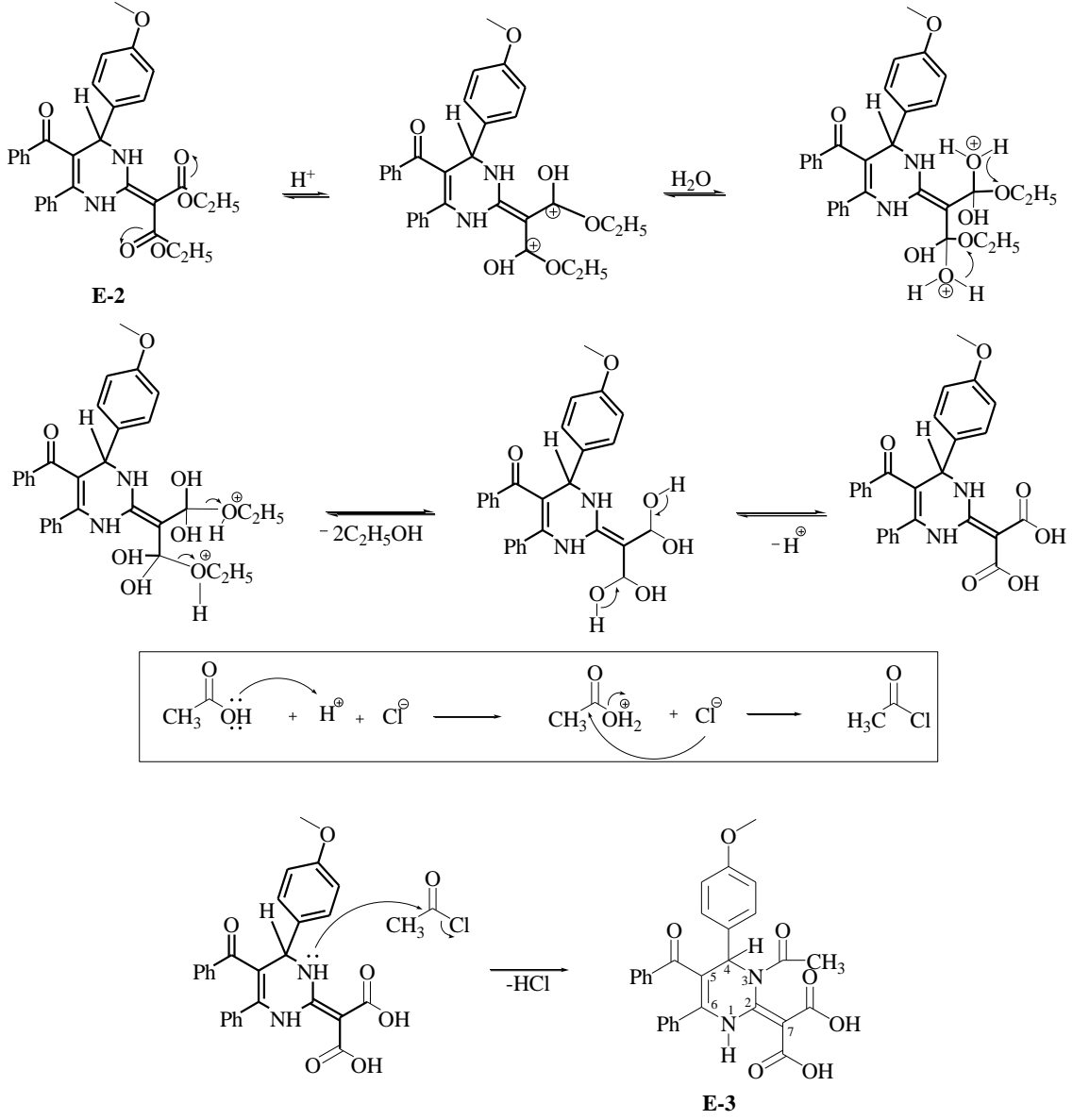


Şekil 6.18. **E-2** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).



Şekil 6.19. **E-2** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).

6.2.3. 2-(3-Asetil-5-benzoil-4-(4-metoksifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iliden)malonik asit (E-3).



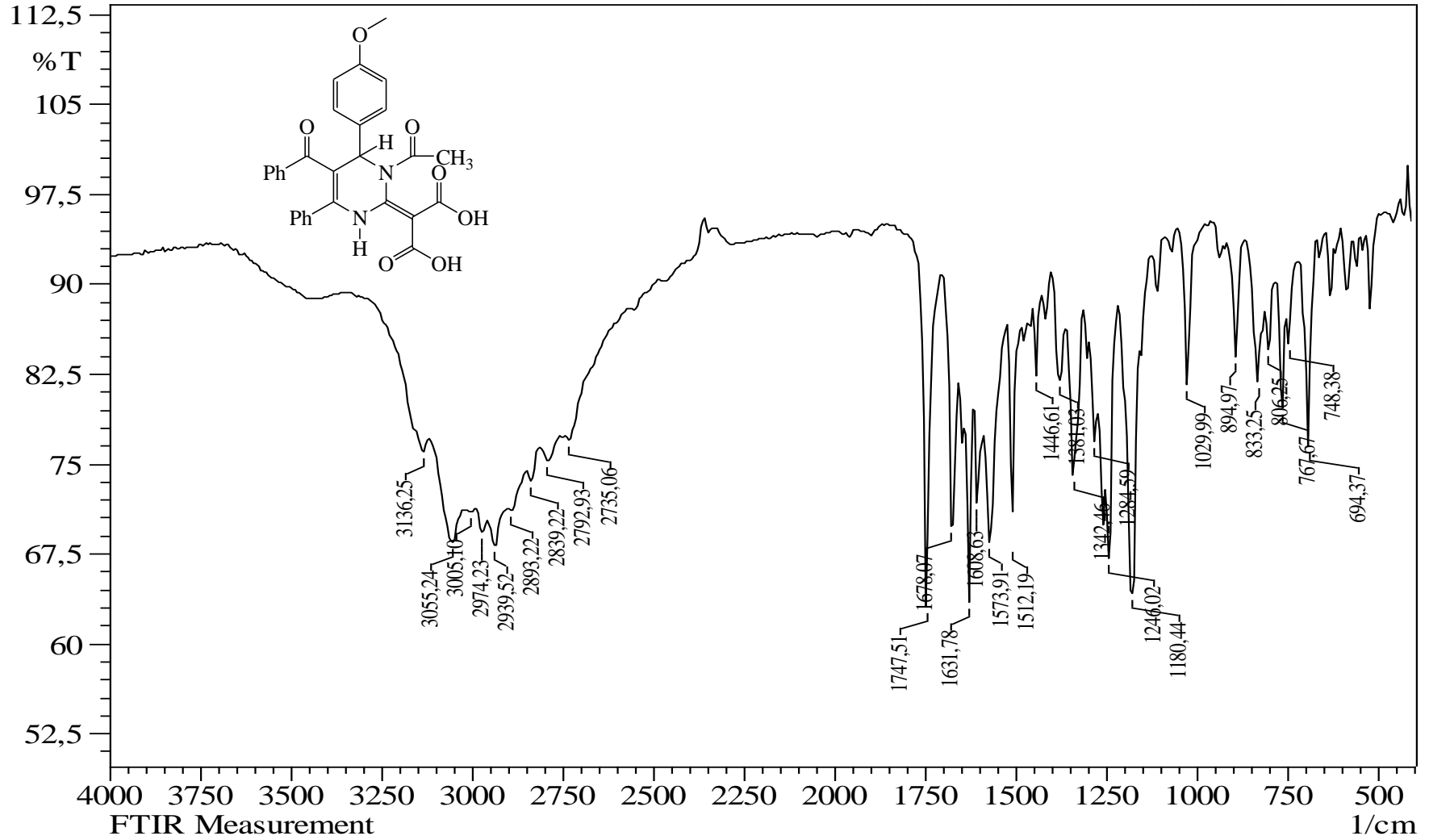
Şekil 6.20. E-3 bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.

E-3 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.21.), 3136 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal N-H, 2974, 2939 ve 2893 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller grubu ise alifatik C-H gerilme titreşim sinyali olarak yorumlanabilir. 1747 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal asetil grubundaki karbonil grubuna, 1678 ve 1631 cm^{-1} 'deki sinyaller ise ester grubundaki karbonil gruplarına ait sinyaller olarak yorumlanabilir.

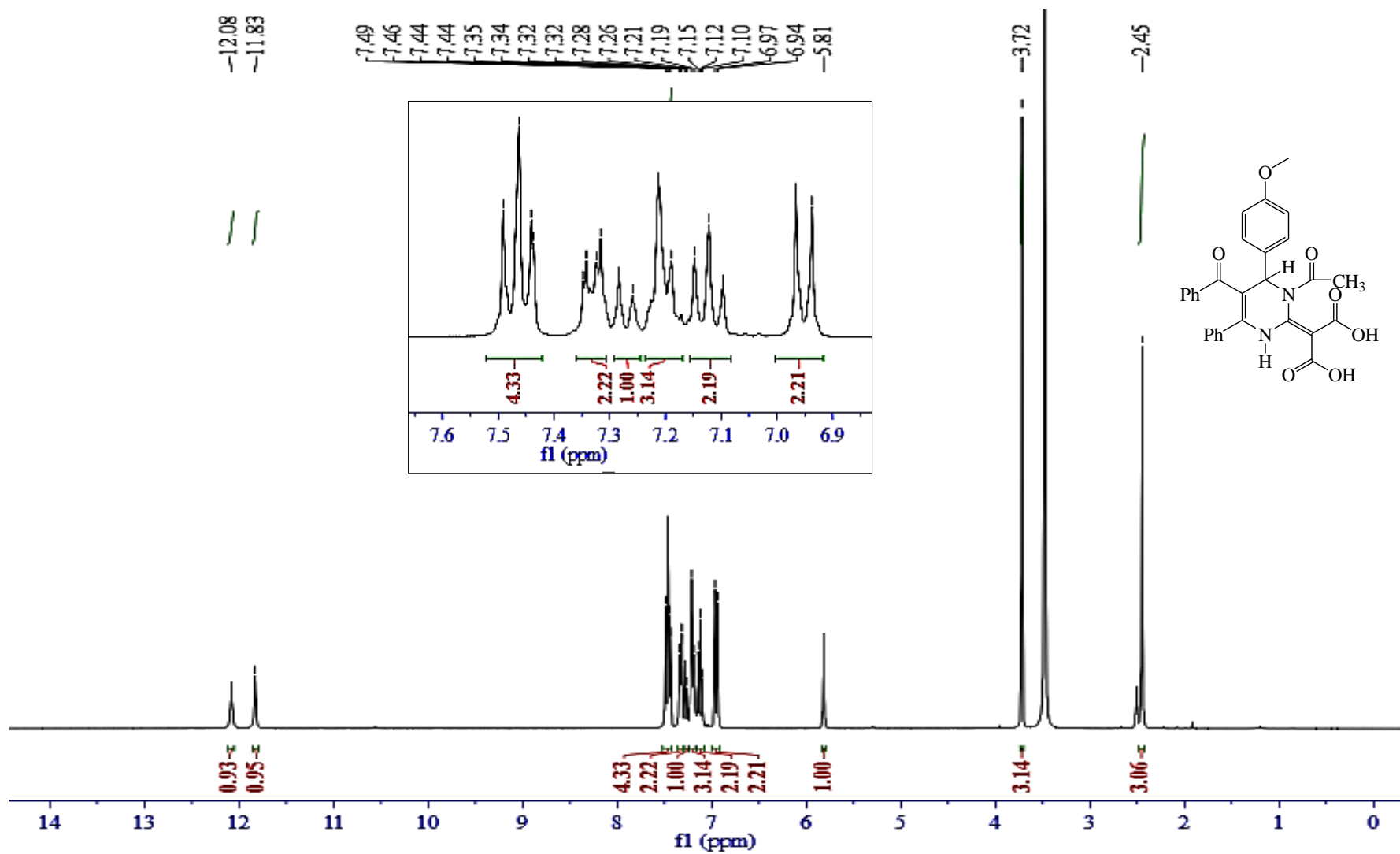
E-3 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/DMSO $_{d_6}$) spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.22.), $\delta=12.08$ ppm'de görülen singlet sinyal karboksilik asit ucundaki (-COOH)

protonunu temsil eder. 11.83 ppm'de görülen singlet sinyal N₁H protonunu temsil etmektedir. δ =7.47-6.96 ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halkadaki protonlardan kaynaklanmaktadır. δ =5.81 ppm'de rezonans olan singlet sinyal C₄ protonunu, δ =3.72 ppm'deki singlet sinyal halkaya bağlı OCH₃ protonlarını ve δ =2.45 ppm'deki singlet sinyal ise asetil grubunun protonlarını temsil etmektedir.

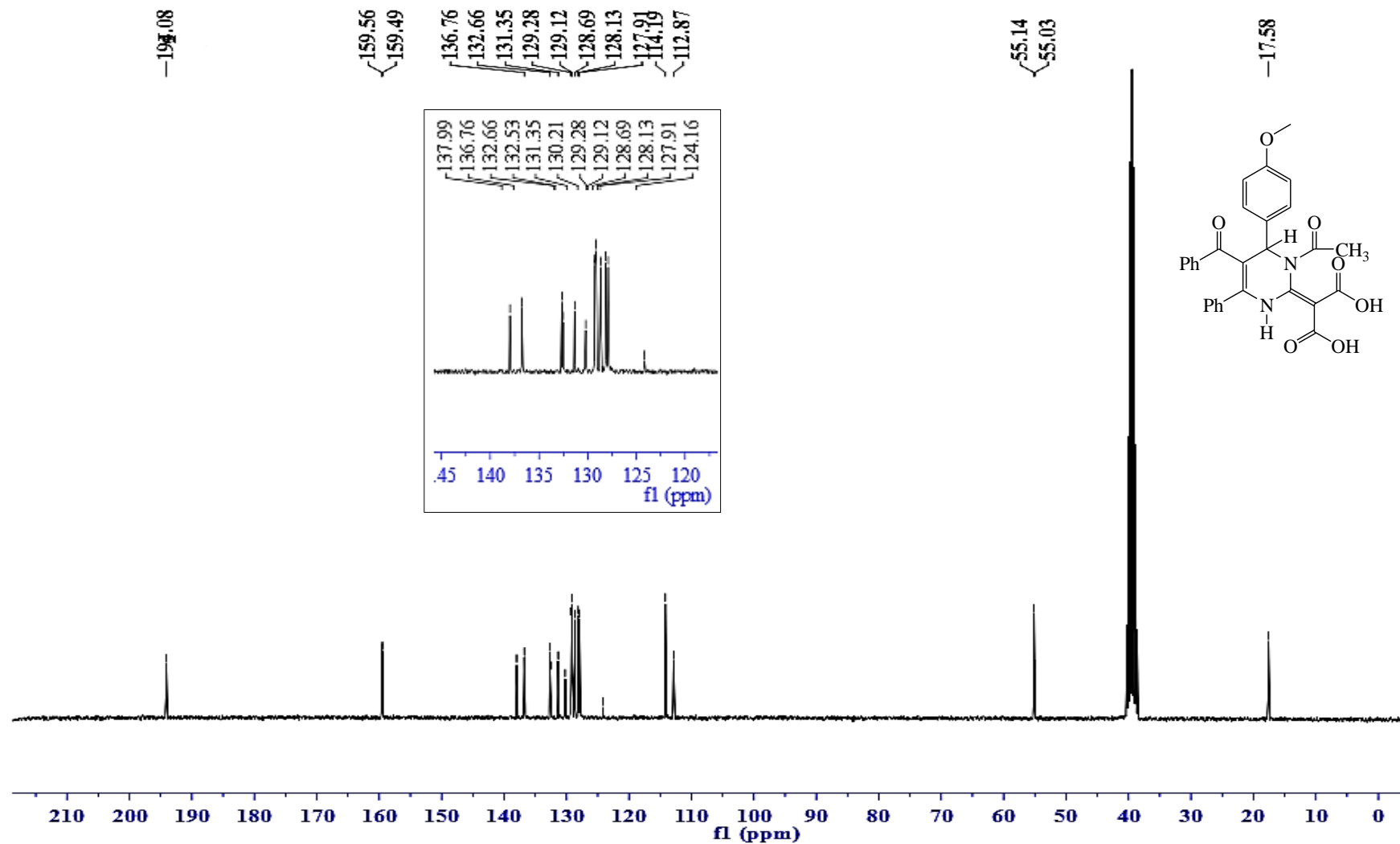
E-3 bileşiğinin ¹³C-NMR (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumu incelendiğinde (Şekil 6.23.), δ =194.1 ppm'deki sinyal benzoil karbonuna, δ =159.6 ve 159.5 ppm'deki sinyaller, C₂ karbonuna ve karboksilik asit karbonlarına ait sinyallerdir. **E-3** bileşiğine ait diğer sinyaller; 138.0, 136.8, 132.7, 132.5, 131.4, 130.2, 129.3, 129.1, 128.7, 128.1, 127.9, 127.6, 125.3, 124.2, 114.2, (C₆ karbonu, C₇ karbonu, asetil karbonili ve aromatik halka karbonları), 112.9 (C₅ karbonu), 55.1 (-OCH₃ karbonu), 55.0 (-OCH₃) ve 17.6 (-COCH₃) ppm'de gözlenmiştir



Şekil 6.21. E-3 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm⁻¹).

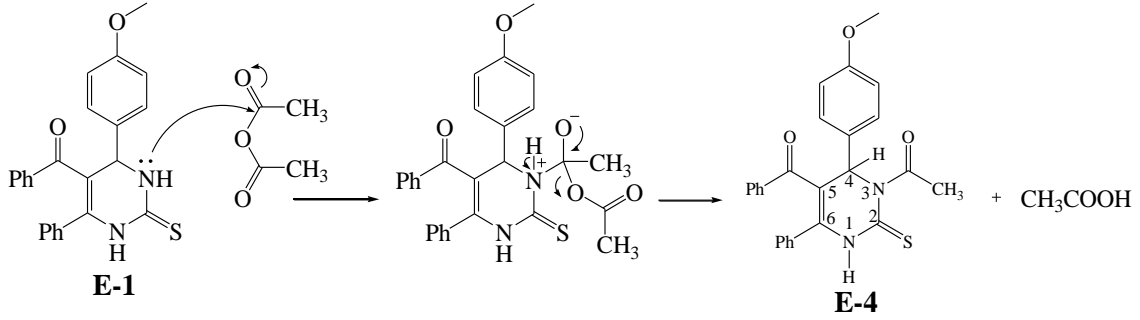


Şekil 6.22. **E-3** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).



Şekil 6.23. **E-3** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).

6.2.4. 3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (E-4).



Şekil 6.24. **E-4** bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması

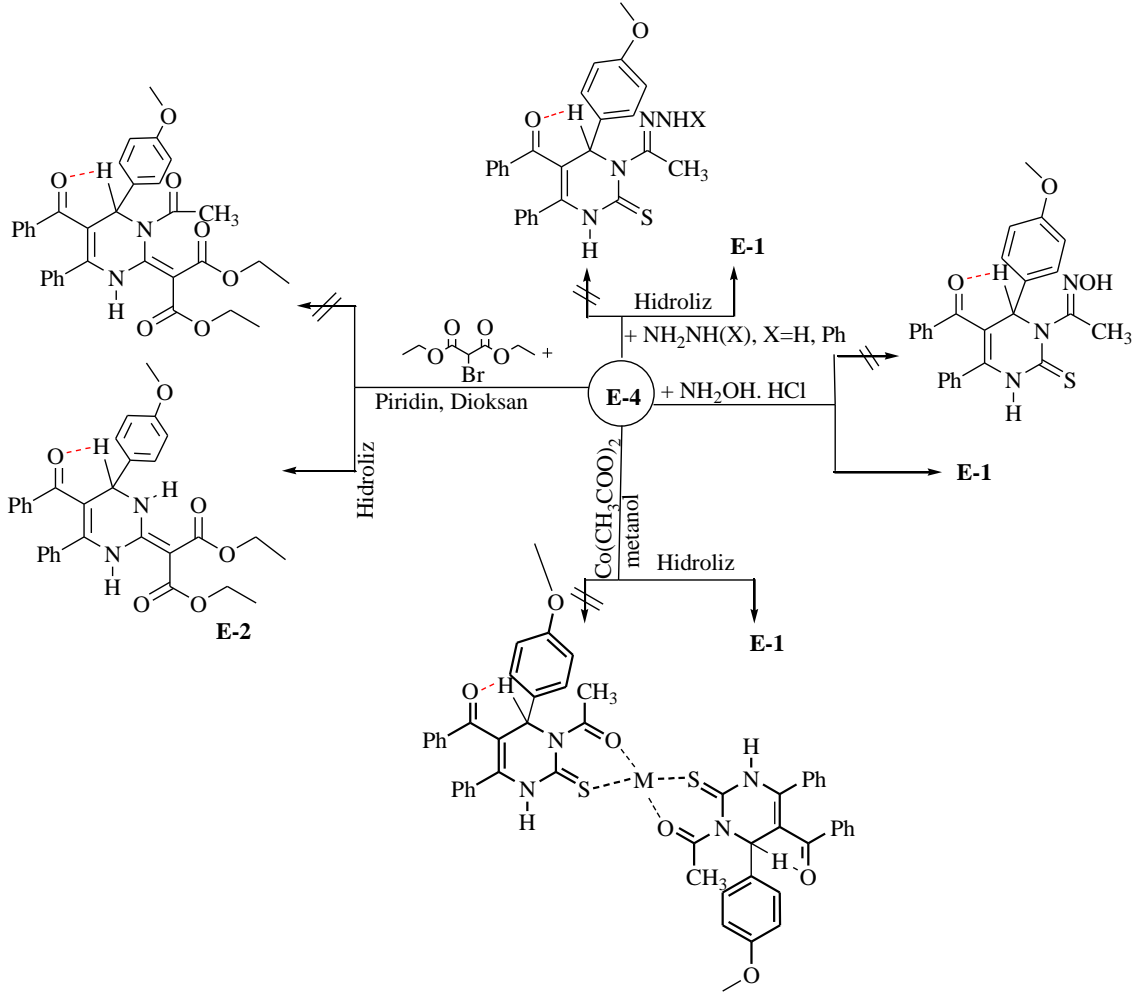
Bu sentez tepkimesinde asetik anhidrit iyi bir asetilleme aracıdır. Asetil klorüre göre kimyasal açıdan zararı azdır.

E-4 bileşiğinin IR (KBr) spektrumu (Şekil 6.25.) incelendiğinde, 3279 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal N-H gerilme titreşimine aittir. 2993 ve 2962 cm^{-1} 'de çıkan sinyaller alifatik C-H gerilme titreşim sinyali olarak yorumlanabilir. 1681 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal asetil grubundaki karbonil grubuna, 1616 cm^{-1} 'deki sinyal ise benzoil karboniline ait sinyaller olarak yorumlanabilir. 1238 cm^{-1} 'deki sinyal C=S grubuna yorumlanabilir.

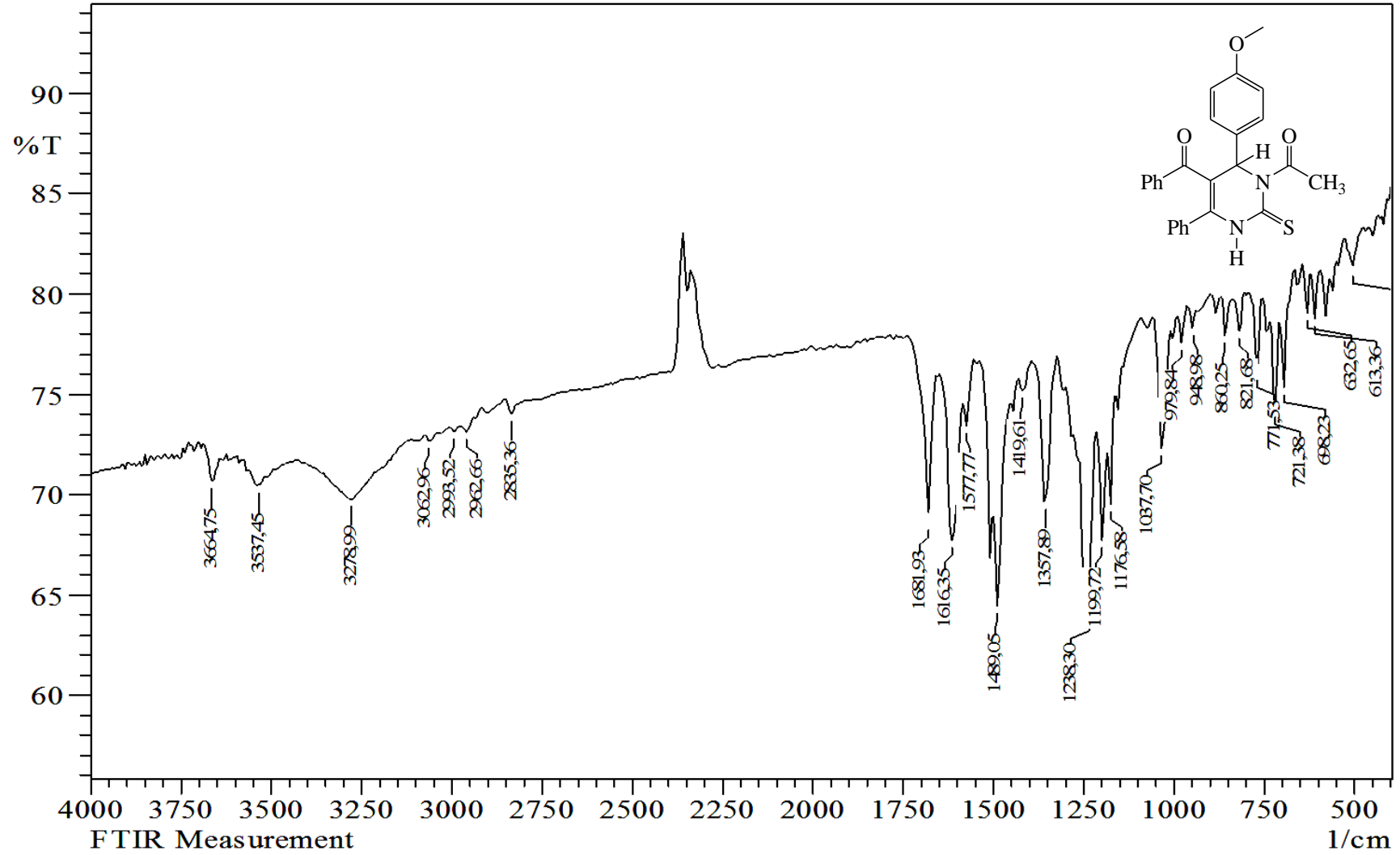
E-4 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumu (Şekil 6.26.) incelendiğinde, $\delta=11.86\text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet sinyal, $\text{N}_1\text{-H}$ protonuna aittir. $\delta=7.44\text{--}6.96\text{ ppm}$ arası gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarına yorumlanabilir. $\delta=6.40\text{ ppm}$ 'de $\text{C}_4\text{-H}$ protonu singlet sinyal olarak görülmektedir. $\delta=3.75\text{ ppm}$ 'de görülen singlet sinyali ise $-\text{OCH}_3$ protonlarına aittir. $\delta=2.79\text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet sinyal ise asetil grubunda bulunan metil protonlarına yorumlanabilir.

E-4 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz/DMSO_{d6}) spektrumunda (Şekil 6.27.), $\delta=195.1\text{ ppm}$ 'deki sinyal benzoil karbonuna ait, 178.6 ppm 'deki sinyal pirimidin halkasındaki C=S grubuna ait rezonans sinyallerdir. $\delta=173.9\text{ ppm}$ 'deki sinyal ise asetil karbonuna ait rezonans sinyali, $\delta=159.3\text{ ppm}$ 'deki sinyal ise C_2 karbonuna yorumlanabilir. $146.1, 138.6, 131.9, 131.8, 131.0, 130.9, 130.8, 129.4, 128.3, 128.2, 128.0, 115.4$ (C_6 karbonu ve aromatik bölge karbonları), 114.4 (C_5 karbonu), 55.6 ($-\text{OCH}_3$), 49.1 (C_4 karbonu), 27.8 ($-\text{CH}_3_{\text{asetil}}$) ppm'deki sinyaller moleküldeki diğer karbon atomlarına ait rezonans sinyallerdir.

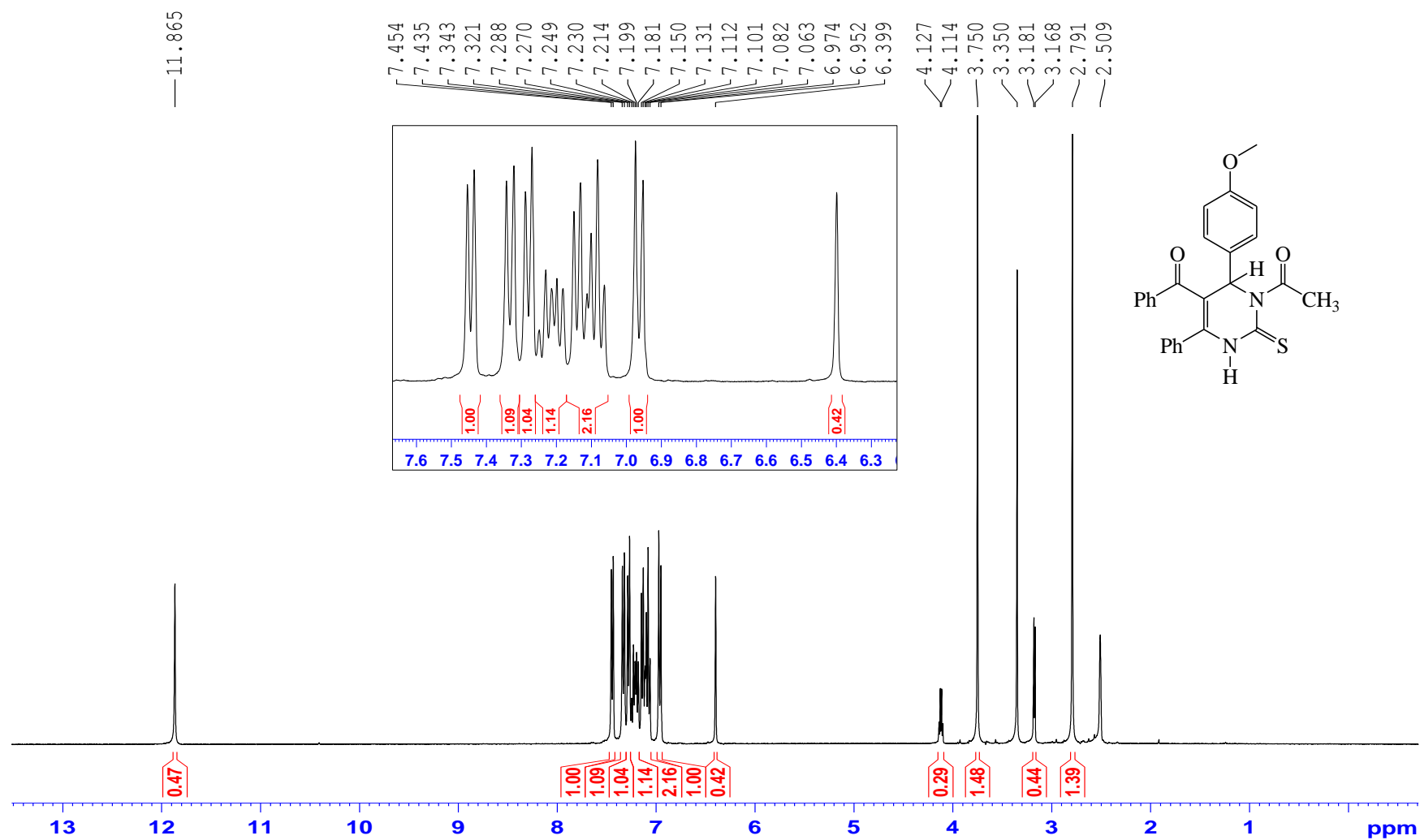
3-Asetil-5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin (**E-4**) bileşiğinin bir seri reaksiyonları çalışıldı. **E-4** bileşiği ile yapılan tüm reaksiyonlar, beklenmedik bir şekilde hidrolize uğramıştır (Şekil 6.28.).



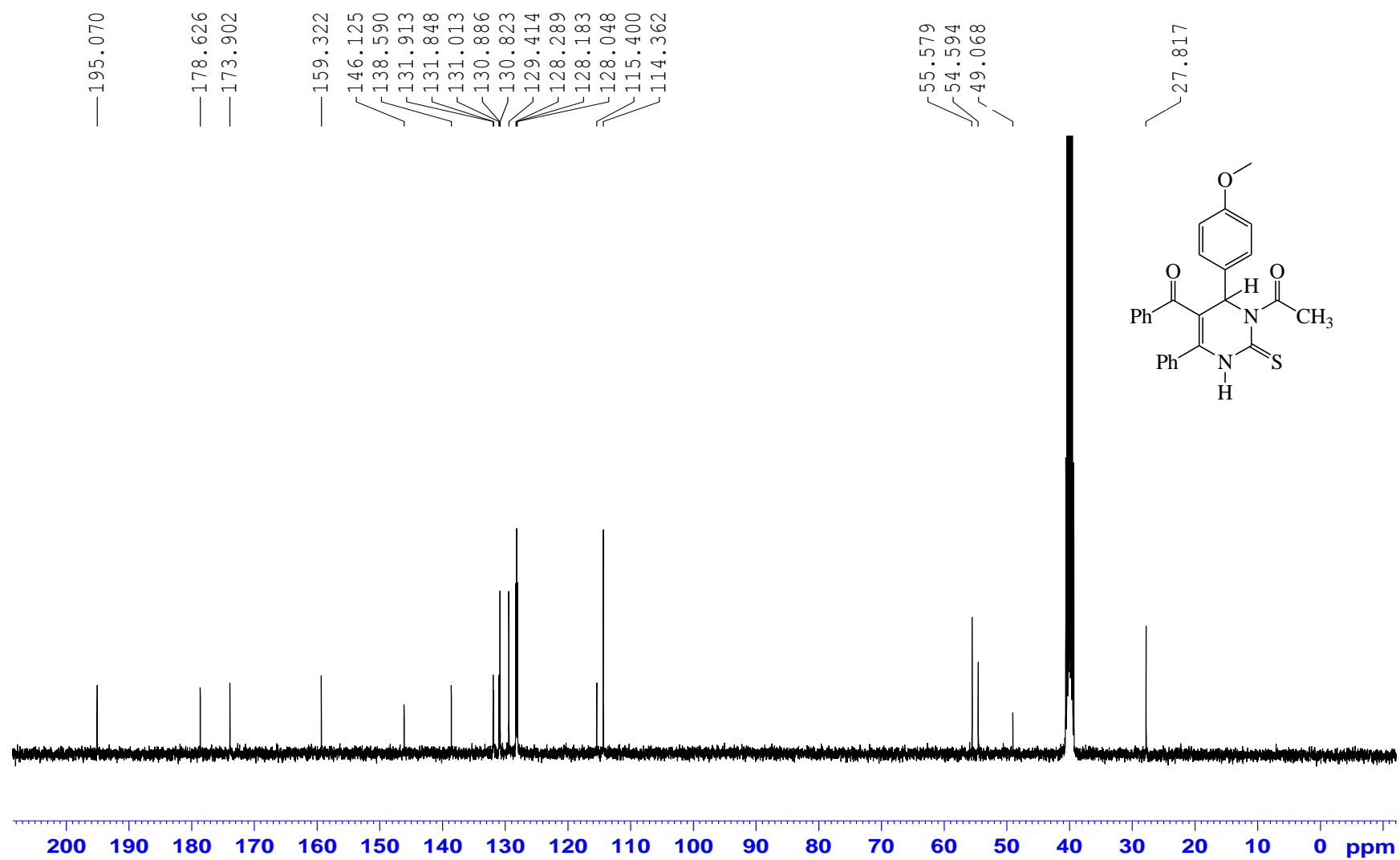
Şekil 6.28. **E-4** bileşiğinin hidroliz çalışmaları.



Şekil 6.25. E-4 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm^{-1}).

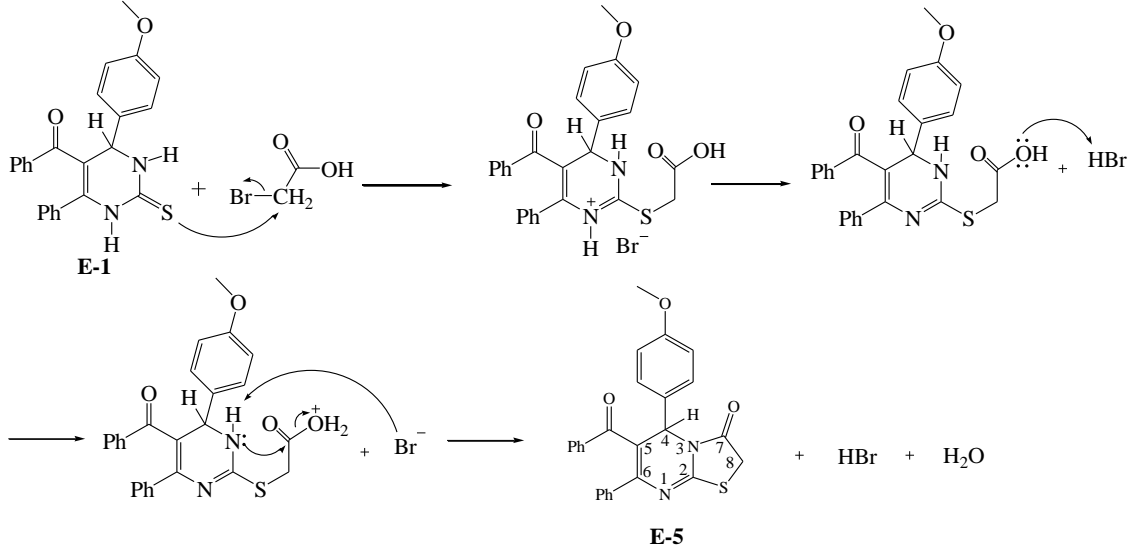


Şekil 6.26. E-4 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).



Şekil 6.27. E-4 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (400 MHz/DMSO $_d6$).

6.2.5. 6-Benzoil-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-3(5H)-on (E-5).

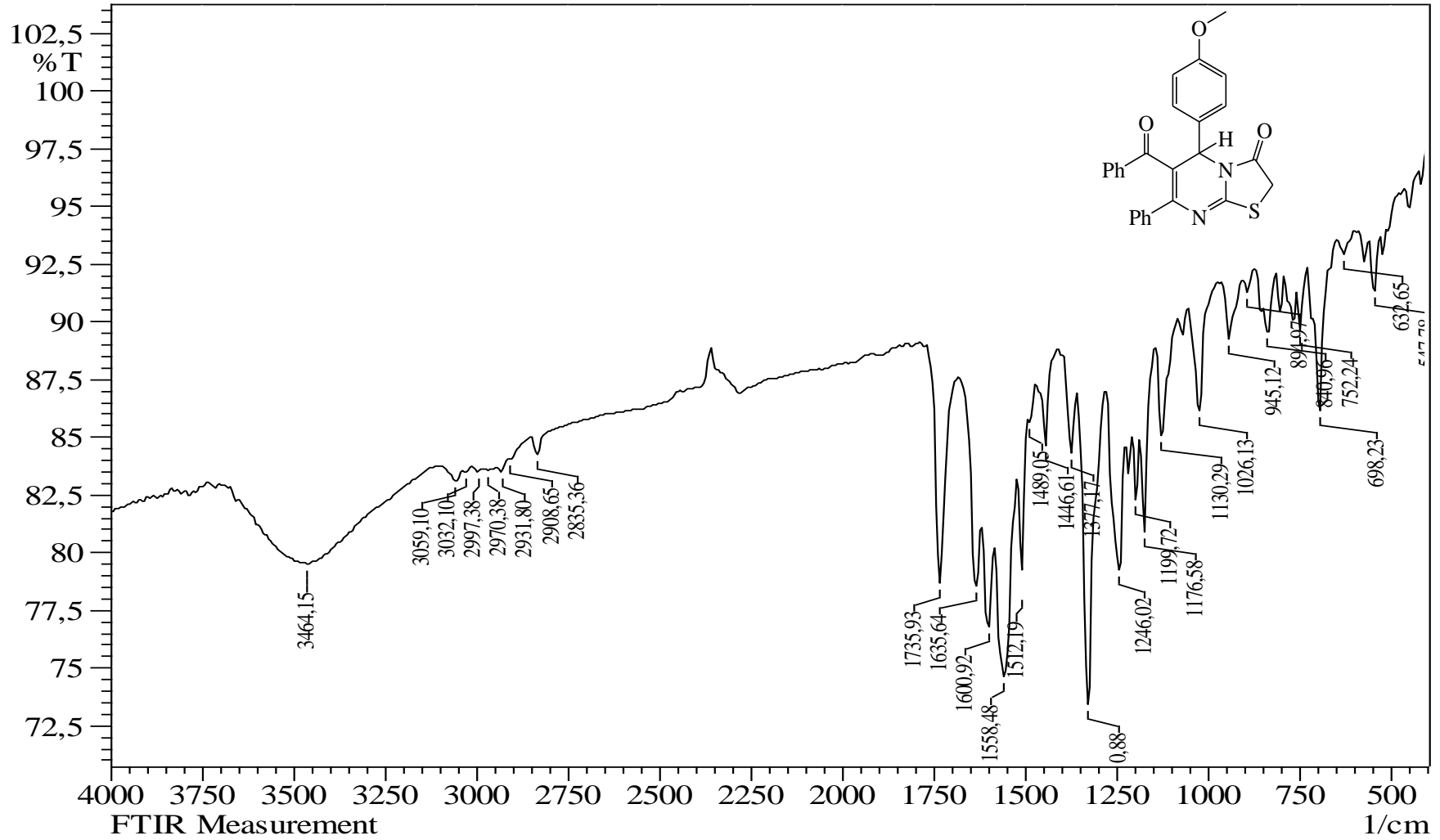


Şekil 6.29. **E-5** bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.

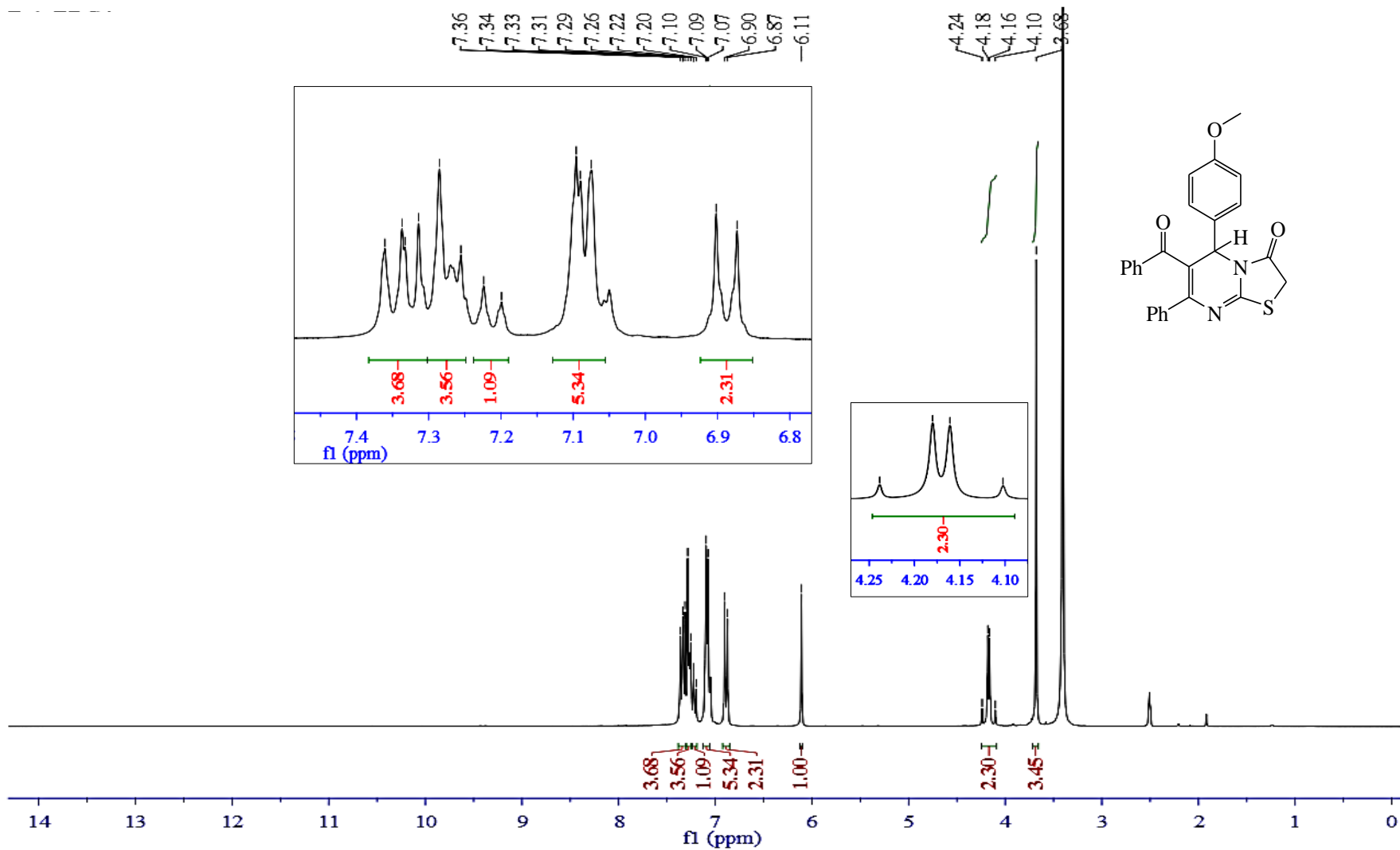
E-5 bileşiğinin IR (KBr) spektrumu (Şekil 6.30.) incelendiğinde, 2997 ve 2932 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1736 ve 1636 cm^{-1} 'deki sinyaller ise karbonil gruplarına aittir.

E-5 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ DMSO_{d6}) spektrumuna (Şekil 6.31.) bakılırsa, $\delta=7.36\text{-}6.89$ ppm arası gözlenen sinyaller aromatik bölge protonlarını temsil etmektedir. $\delta =6.11$ ppm'de görülen singlet sinyal $\text{C}_4\text{-H}$ protonundan kaynaklanmaktadır. $\delta =4.2$ ppm'de gözlenen dublet sinyal ($J_1=8.8$ Hz) ve $\delta =4.1$ ppm'de gözlenen dublet sinyal ($J_2=8.8$ Hz) tiyazol halkasındaki $-\text{CH}_2$ grubuna ait protonlara yorumlanabilir. Son olarak, $\delta =3.68$ ppm'de gözlenen singlet sinyal ise $-\text{OCH}_3$ protonlarına aittir.

E-5 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz/ DMSO_{d6}) spektrumu (Şekil 6.32.) incelenecek olursa, $\delta=195.9$ ppm'deki sinyal benzoil karbonu ve $\delta=171.0$ ppm'deki sinyal ise tiyazol halkasındaki karbonil karbonu olarak söylenebilir. **E-5** bileşiğindeki diğer karbonlara ait sinyaller ise; 159.7, 159.2, 147.1, 137.4, 137.3, 132.0, 131.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 127.8, 127.6, 116.2 (C_2, C_6 karbonu ve aromatik bölge karbonları), 114.1 (C_5 karbonu), 56.2 (OCH_3), 55.0 (C_4 karbonu) ve 32.5 (C_8 karbonu) ppm'de rezonans sinyaller olarak yorumlandı.

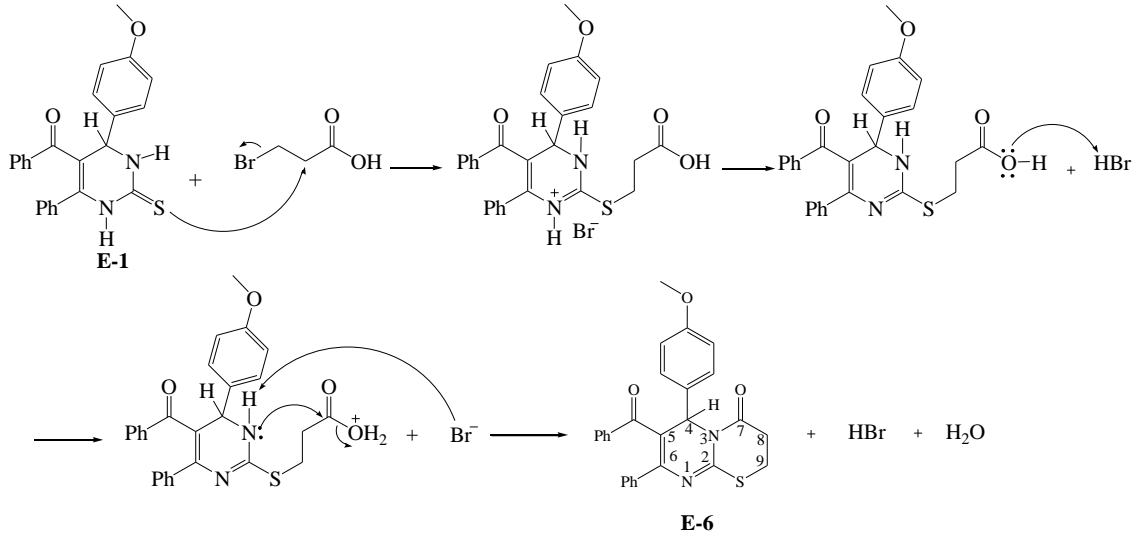


Şekil 6.30. E-5 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm⁻¹).



Şekil 6.31. **E-5** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).

6.2.6. 7-Benzoil-6-(4-metoksifenil)-8-fenil-2,3-dihidropirimido[2,1-b][1,3]tiyazin-4(6H)-on (E-6).

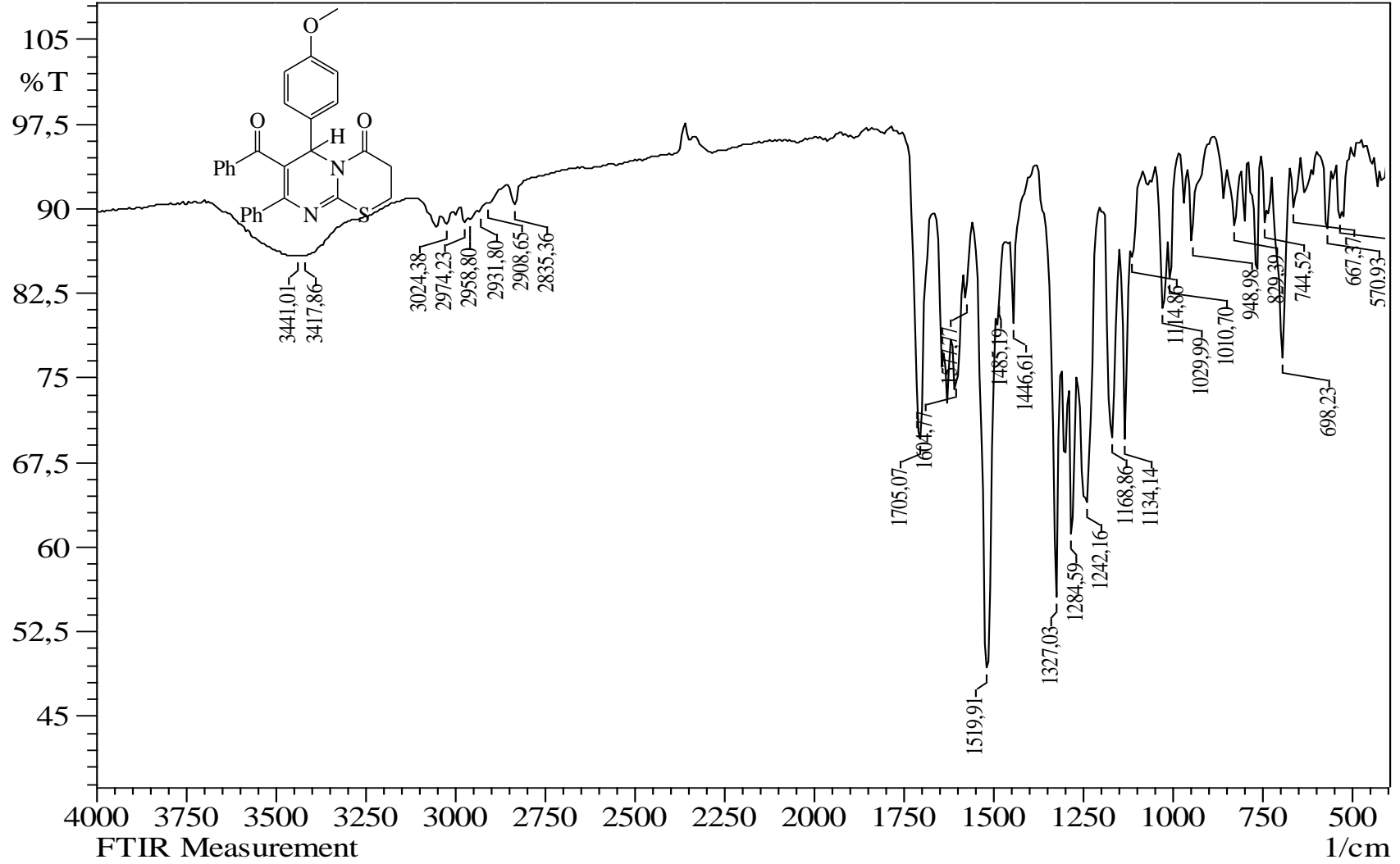


Şekil 6.33. **E-6** bileşiğinin sentez tepkimesinin mekanizması.

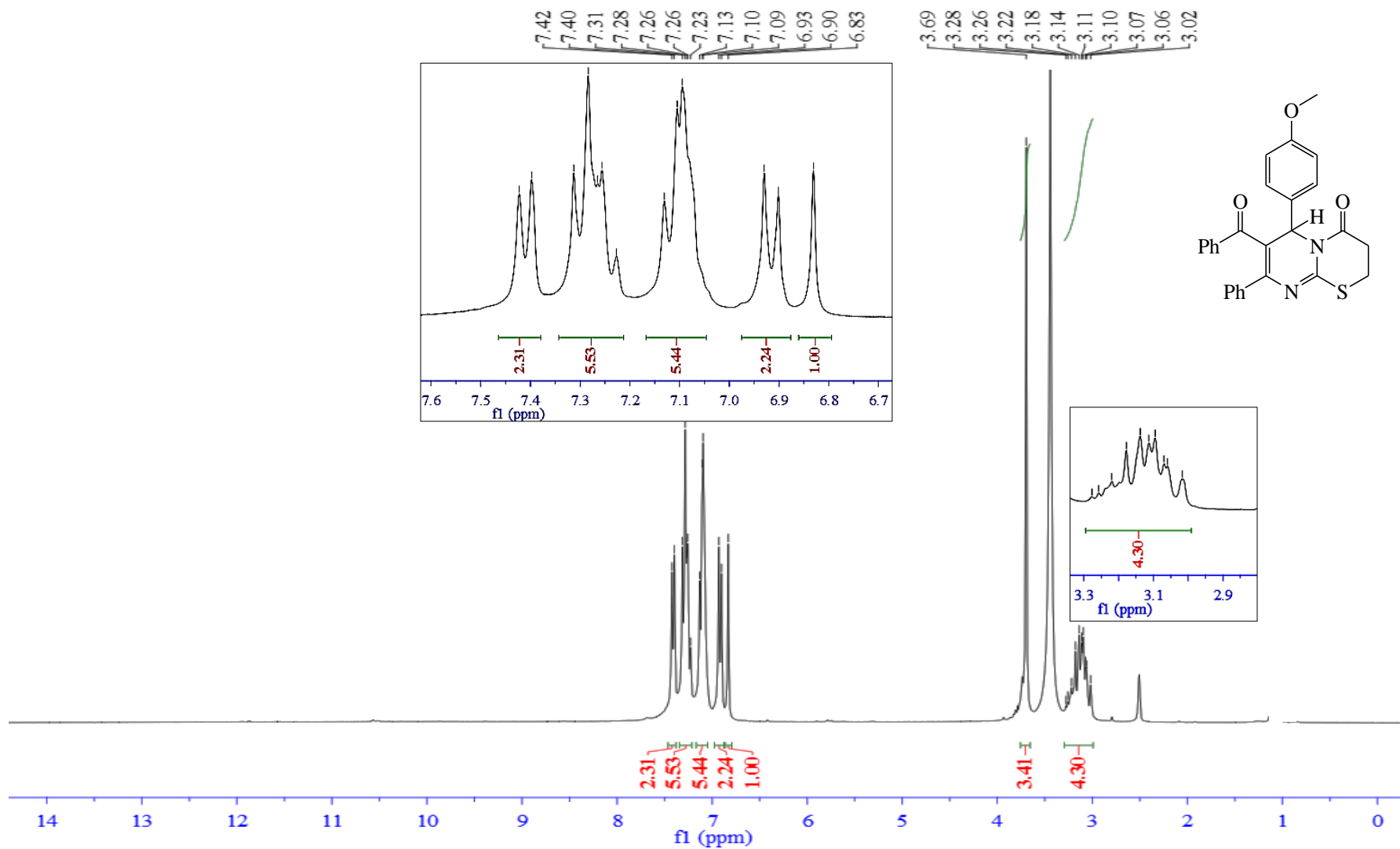
E-6 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda (Şekil 6.34.), 2974 ve 2932 cm^{-1} 'deki sinyaller alifatik C-H gerilme titreşimleridir. 1704 ve 1604 cm^{-1} 'deki sinyaller ise karbonil gruplarına yorumlanabilir.

E-6 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ DMSO_{d6}) spektrumunda (Şekil 6.35.), $\delta=7.41\text{-}6.92$ ppm arası gözlenen sinyaller aromatik bölge protonları olarak görülmektedir. $\delta=6.83$ ppm'de görülen singlet sinyal $\text{C}_4\text{-H}$ protonuna yorumlanabilir. $\delta=3.69$ ppm'de gözlenen singlet sinyal ise $-\text{OCH}_3$ protonları olarak yorumlanabilir. $\delta=3.28\text{-}3.02$ ppm arası gözlenen multipl sinyal, tiyazin halkasındaki $-\text{CH}_2$ gruplarından kaynaklı protonlar olarak yorumlanabilir.

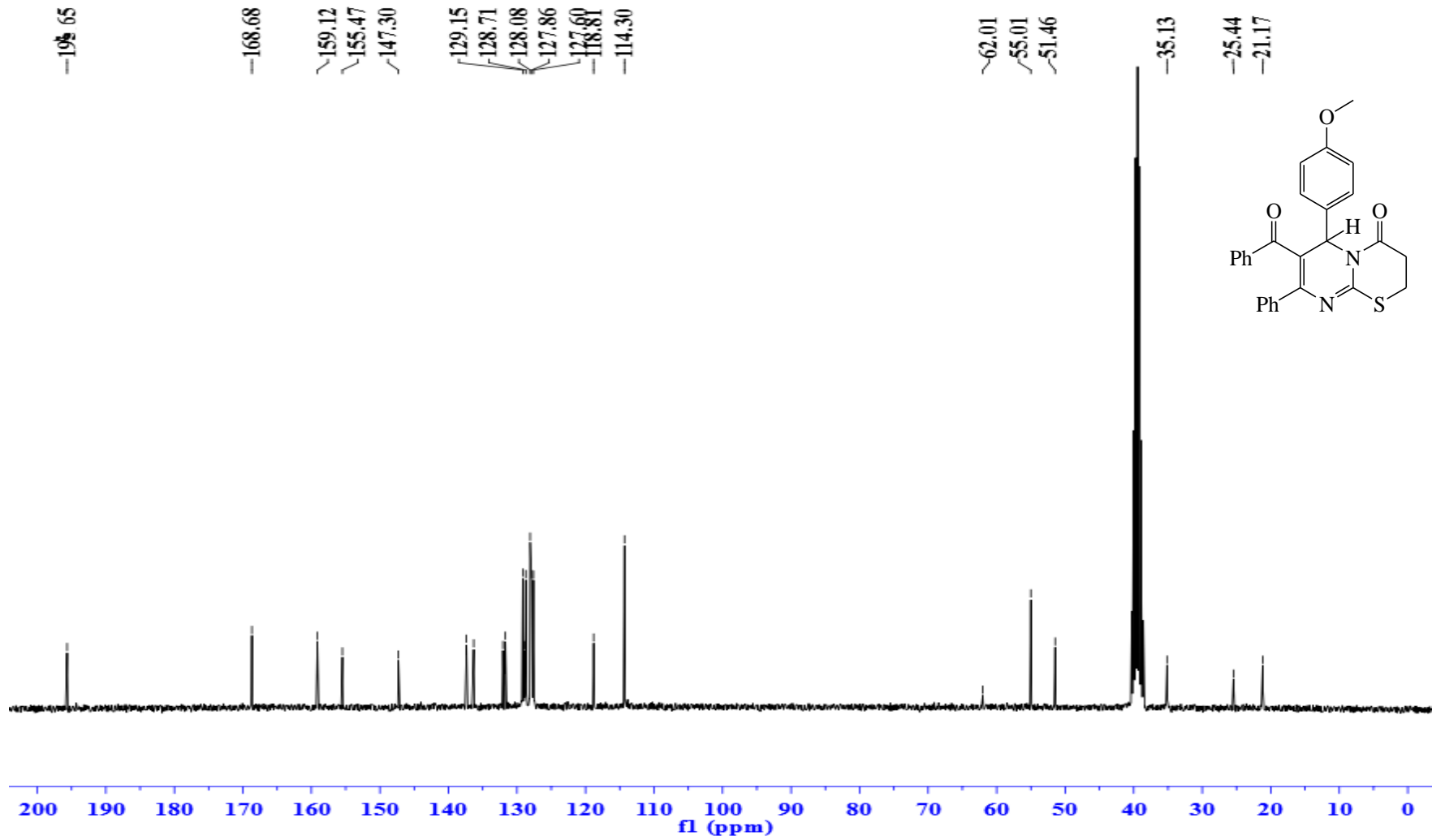
E-6 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz/ DMSO_{d6}) spektrumuna (Şekil 6.36.) bakılacak olursa, $\delta=195.7$ ppm'deki sinyal benzoil karbonunu ve $\delta=168.7$ ppm'deki sinyal ise tiyazin halkasındaki karbonil karbonunu temsil ettiği söylenebilir. **E-6** bileşiğindeki diğer karbonlara ait sinyaller ise; 159.1, 155.5, 147.3, 137.4, 136.3, 132.1, 131.7, 129.1, 128.9, 128.7, 127.9, 127.6, 122.6, 118.8 (C_2, C_6 karbonu ve aromatik bölge karbonları), 114.3 (C_5 karbonu), 55.0 (OCH_3), 51.5 (C_4 karbonu), 25.4 ve 21.2 (C_7 ve C_8 karbonu) ppm'de çıkmıştır.



Şekil 6.34. E-6 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm^{-1}).

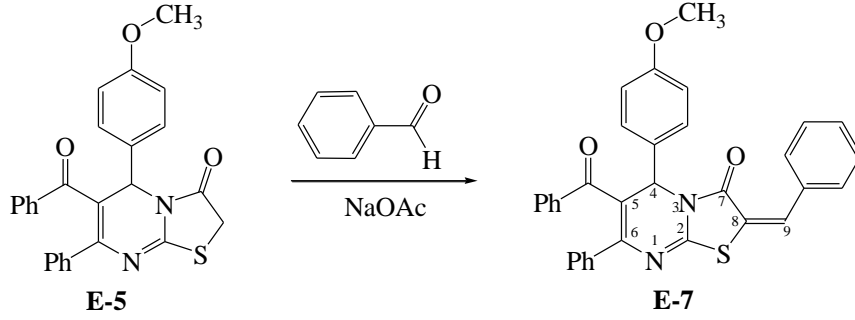


Şekil 6.35. **E-6** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).



Şekil 6.36. **E-6** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).

6.2.7. (E,Z)-6-Benzoil-2-benziliden-5-(4-metoksifenil)-7-fenil-2H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-3(5H)-on (E-7).

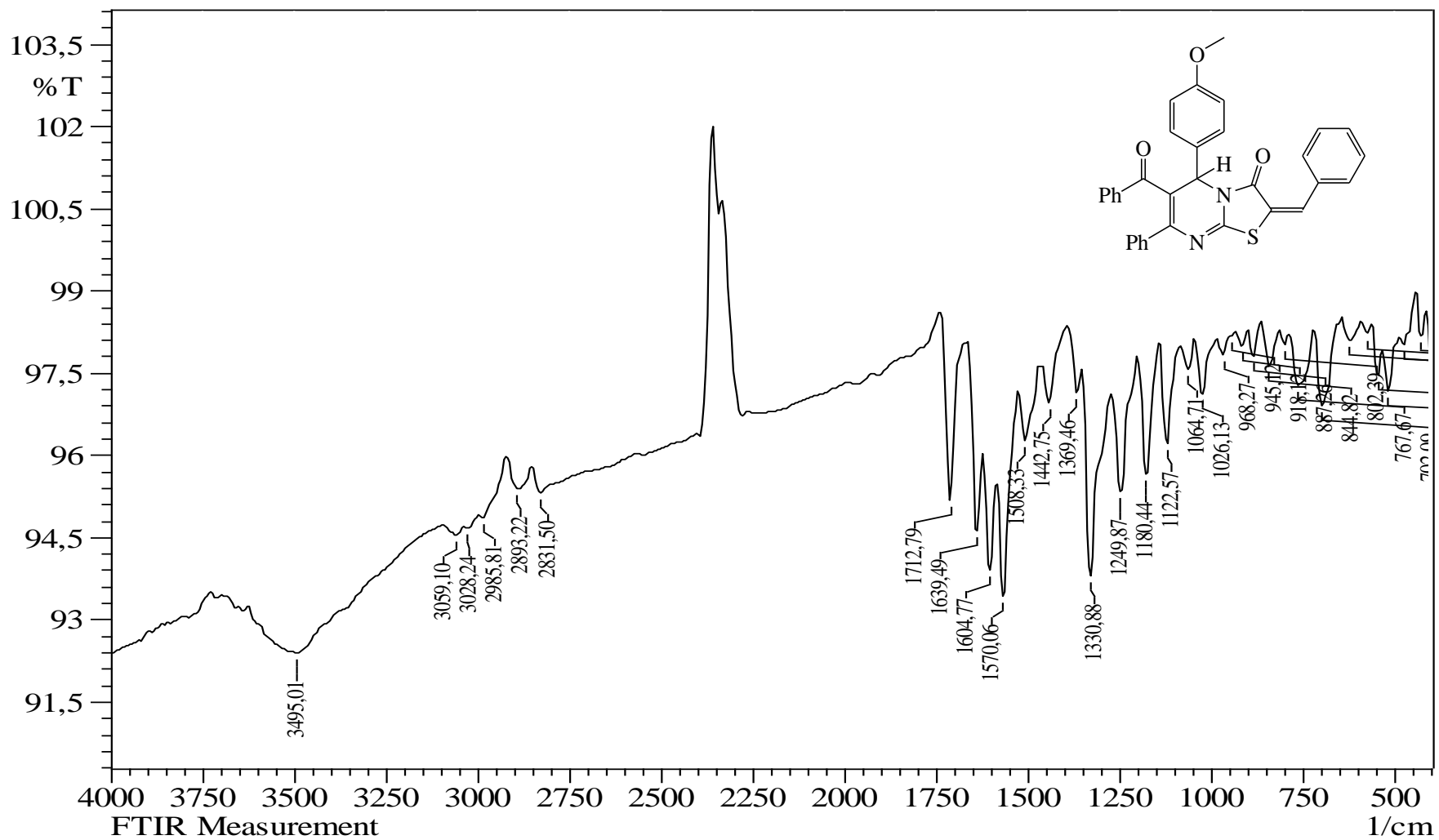


Şekil 6.37. E-7 bileşiğinin sentez tepkimesi.

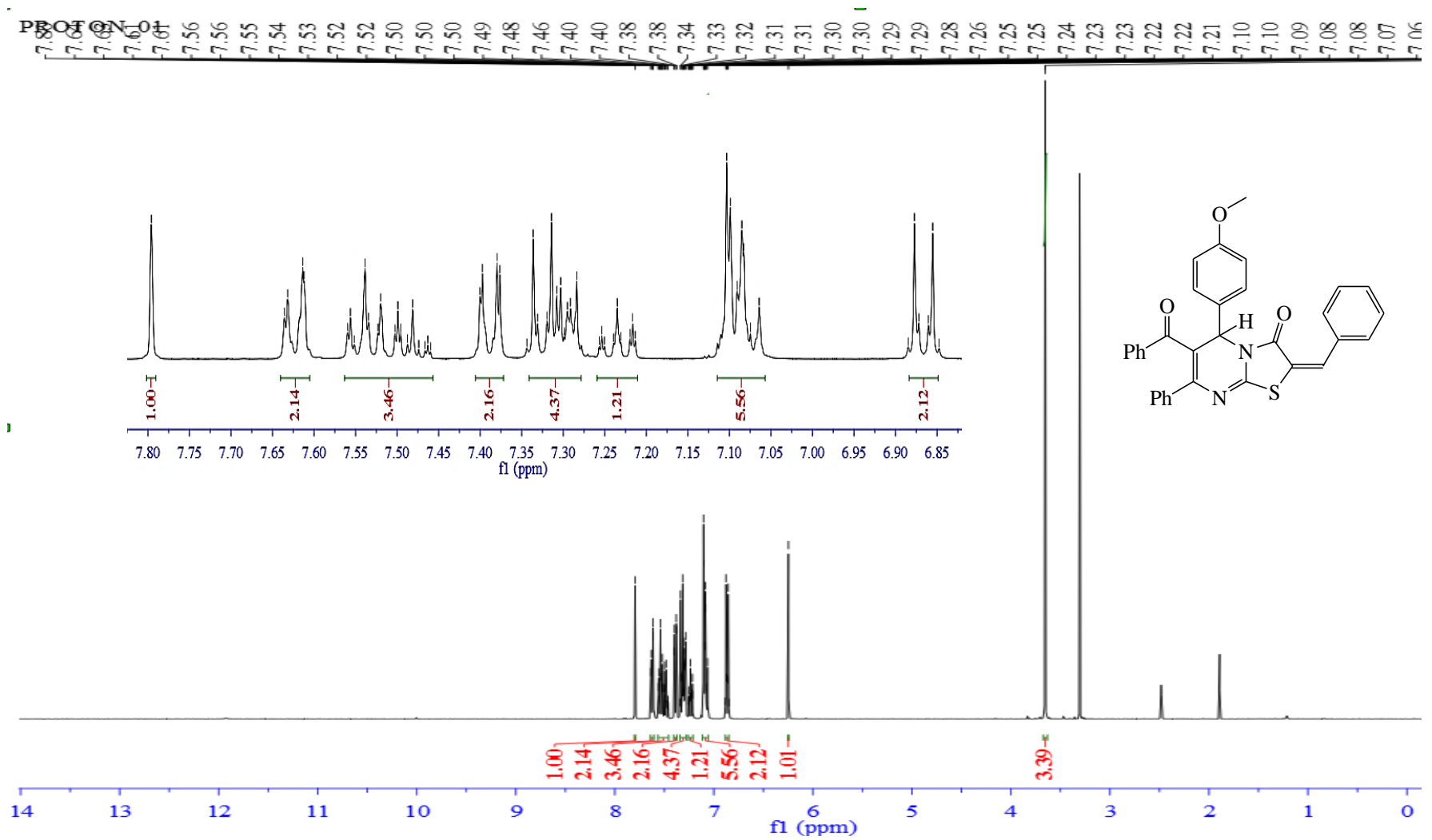
E-7 bileşiğinin IR (KBr) spektrumu incelenecek olursa (Şekil 6.38.) 2986 ve 2893 cm^{-1} 'de Alifatik C-H gerilme titreşimleri, 1712 ve 1639 cm^{-1} 'deki sinyaller ise karbonil gruplarına ait olduğu söylenebilir.

E-7 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/DMSO $_{d6}$) spektrumunda (Şekil 6.39.), $\delta=7,80$ ppm'de singlet olan sinyal tiyazol halkasına bağlı C-H protonuna yorumlanabilir. $\delta=7.63-6.87$ ppm'deki sinyaller aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta =6.25$ ppm'de görülen singlet sinyal C₄-H protonuna, $\delta =3.65$ ppm'de gözlenen singlet sinyal ise -OCH₃ protonlarına yorumlanabilir.

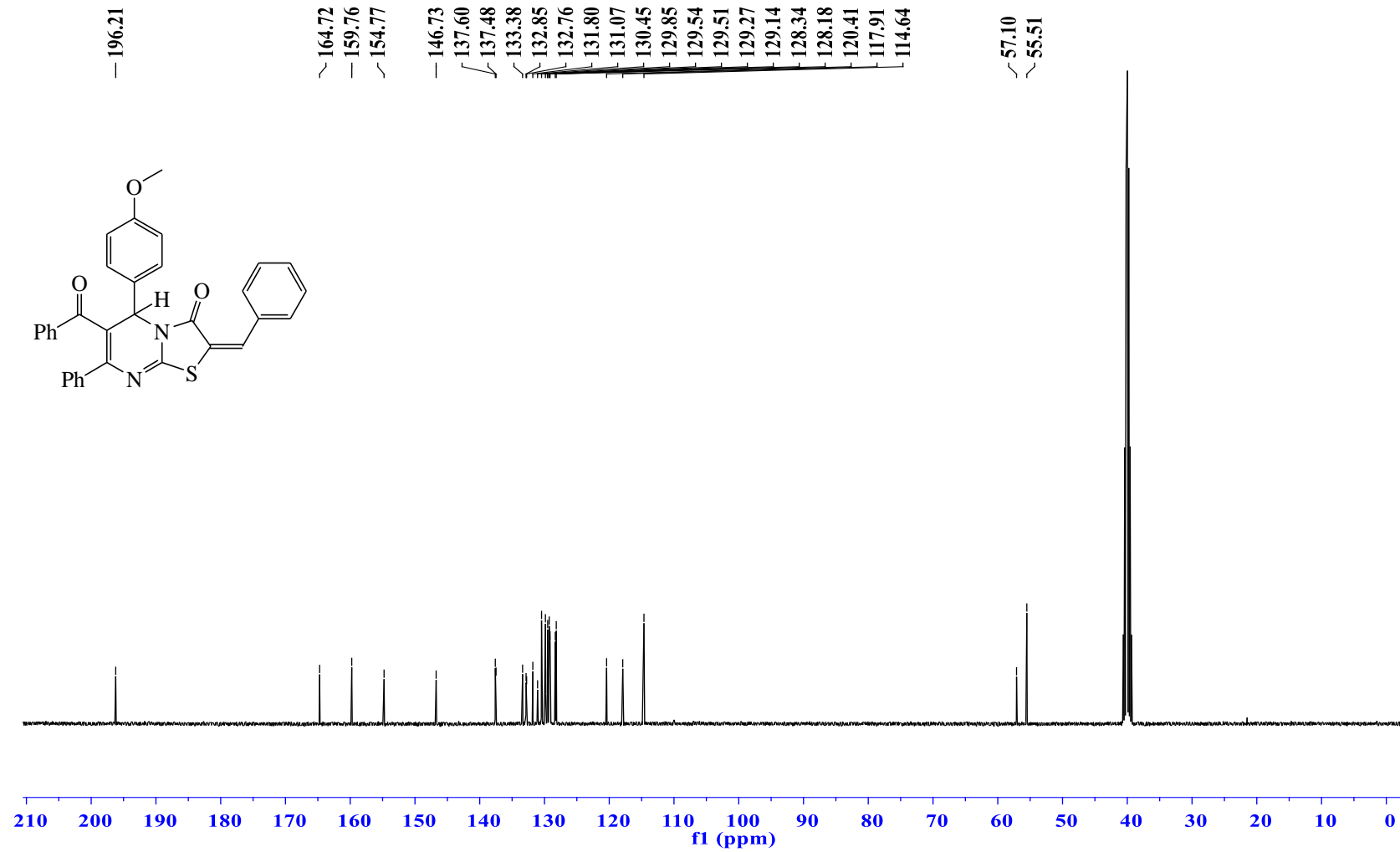
E-7 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz/DMSO $_{d6}$) spektrumunda (Şekil 6.40.), $\delta=196.2$ ppm'deki sinyal benzoil karbonunu ve $\delta=164.7$ ppm'deki sinyal ise tiyazol halkasındaki karbonil karbonunu temsil ettiği söylenebilir. E-7 bileşiğindeki diğer karbonlara ait sinyaller ise; 159.8, 154.8, 146.7, 137.6, 137.5, 133.4, 132.9, 132.8, 131.8, 131.1, 130.4, 129.9, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 120.4 117.9 (C₂, C₆, C₈, C₉ karbonu ve aromatik bölge karbonları) 114.6 (C₅ karbonu), 57.1 (-OCH₃) ve 55.5 (C₄ karbonu) ppm'de çıkmıştır.



Şekil 6.38. E-7 bileşiğinin IR spektrumu (KBr, cm^{-1}).



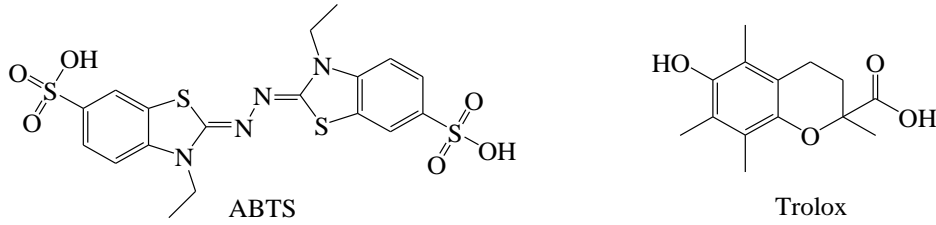
Şekil 6.39. **E-7** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$).



Şekil 6.40. **E-7** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (400 MHz/DMSO $_{d6}$).

6.3. Toplam Antioksidan Kapasite

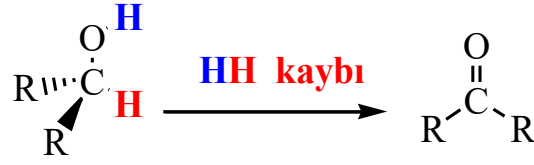
Sentezlenen yeni pirimidin türevleri, ABTS (Şekil 6.41.) denemeleriyle *in vitro* mevcut toplam antioksidan kapasiteleri incelendi. Bu yeni pirimidin türevleri önemli antioksidan kapasite gösterdi (Çizelge 6.3.). **E-5** bileşiği sentezlenen bileşiklerde en yüksek antioksidan kapasiteyi (IC_{50} :3,07 μ g/ml) gösterdi. Diğer taraftan **E-1** bileşiği (IC_{50} :36,7 μ g/ml) ve **E-4** (IC_{50} :30,23 μ g/ml) bileşiği orta derecede bir antioksidan aktivite gösterdi. Ancak **E-2** bileşiği (IC_{50} :120 μ g/ml) ve **E-6** bileşiği (IC_{50} :130 μ g/ml) zayıf antioksidan kapasite gösterdi. Ek olarak; 734 nm dalga boyunda renk girişimi olduğundan dolayı **E-7** bileşiğinin antioksidan kapasitesi 734 nm’ de ABTS denemeleriyle belirlenemedi.



Şekil 6.41. ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) ve Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) yapıları.

ABTS deneme IC_{50} sonuçlarına göre,1 μ g **E-5** bileşiğinin, 0,5 μ g trolox (Şekil 6.41.) ekivalent antioksidan kapasitesi gösterdi. Ayrıca, **E-1** ve **E-4** bileşiği karşılıklı olarak 0.04 ve 0.05 μ g trolox ekivalent antioksidan kapasitesi gösterdiler. Ancak **E-2** ve **E-6** bileşiği karşılıklı olarak 0,013 ve 0,012 μ g trolox ekivalent antioksidan kapasitesi gösterdiler.

Bir organik bileşik içinde karbon atomu hidrojenle bir bağı koptuğunda ve bir heteroatomla (veya başka bir karbonla) yeni bir bağ yaptığında, bileşik dehidrojenasyona uğrar veya okside olur. Alkolün ketona veya aldehide yükseltgenmesi çok yaygın bir biyokimyasal örnektir(Şekil 6.42.).



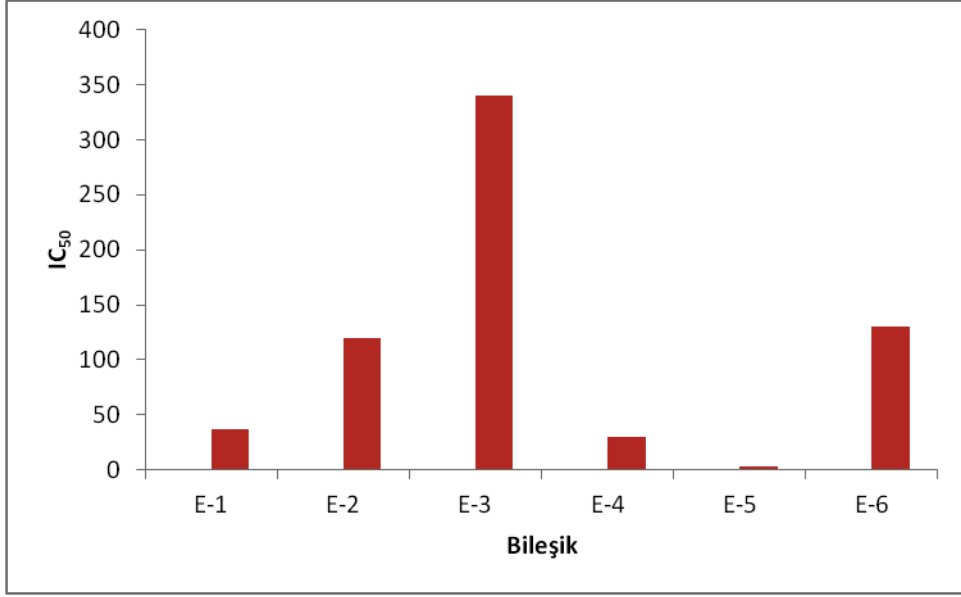
Şekil 6.42. Alkolün ketona yükseltgenmesi.

Bir karbon atomu hidrojenle bir bağı koptuğunda ve bir heteroatomla (veya başka bir karbonla) yeni bir bağ yaptığında, hidrojen diğer tüm elementlerin içinde en düşük elektronegativiteye sahip olduğu için bu durum oksidatif yöntem olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, karbon atomunun dehidrojenasyon yönteminde, elektron yoğunluğunun tam bir kaybına uğrar ve elektron kaybıyla oksidasyon gerçekleşir **E-5** bileşiği asidik hidrojene sahiptir ve bu bileşik kolay bir yolla hidrojen kaybetmesiyle yükseltgenebilir. Bundan dolayı **E-5** bileşiği en yüksek antioksidan etki gösterdi (Çizelge 6.3).

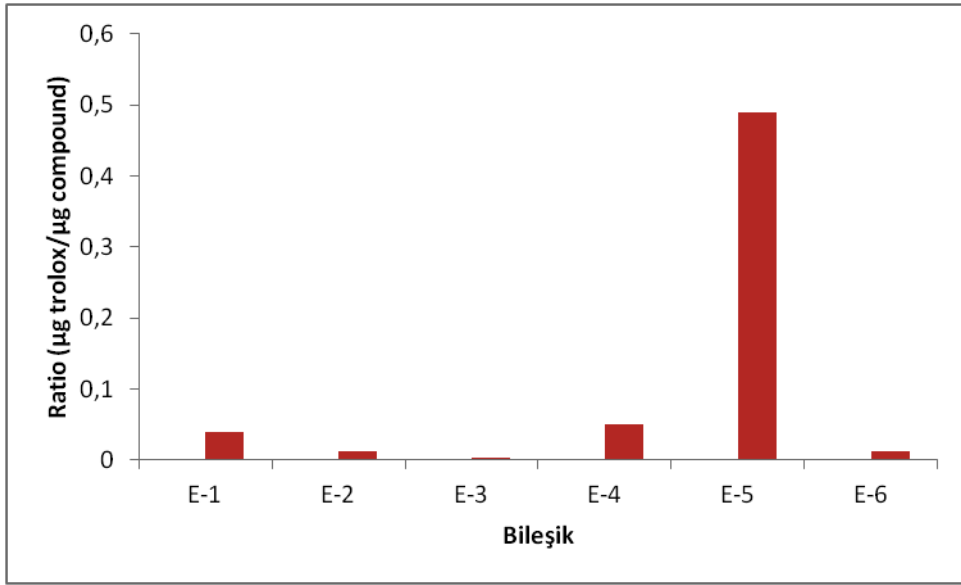
Çizelge 6.3. Test edilen bileşiklerin genel ABTS Deneme sonuçlarının özeti

Bileşik	IC ₅₀ (µg/ml)	Oran (µg trolox/ µg bileşik)
Trolox	1,51	----
E-1	36,7	0,04
E-2	120	0,013
E-3	340	0,004
E-4	30,23	0,05
E-5	3,07	0,49
E-6	130	0,012
E-7	İncelenemedi.	İncelenemedi.

Test edilen bileşiklerin, ABTS analizleri için IC₅₀ değerleri (Şekil 6.43.) ve Trolox standardı ile test edilen bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması grafiklerle gösterilmiştir (Şekil 6.44.).



Şekil 6.43. ABTS analizleri için test edilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri.



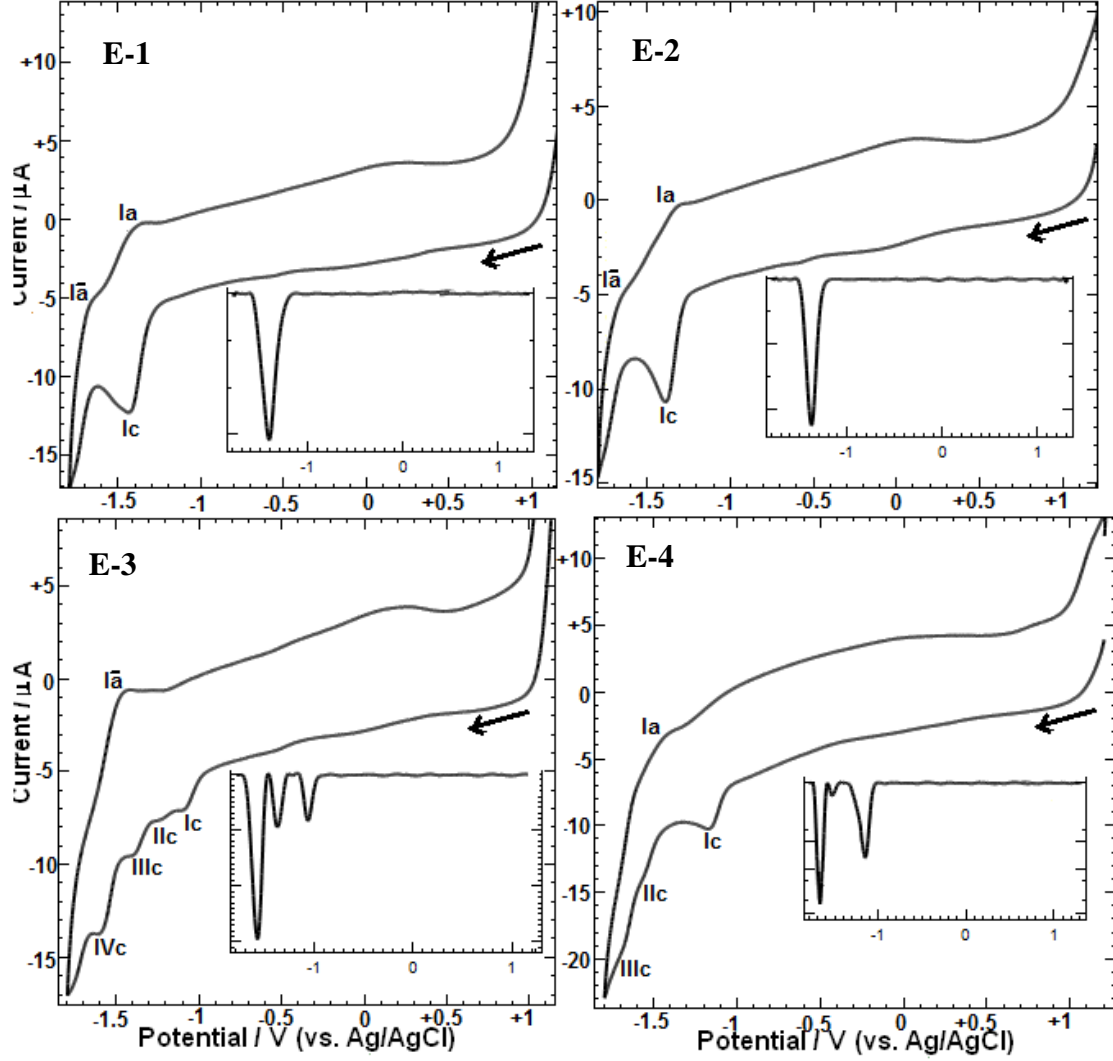
Şekil 6.44. Trolox standardı ile test edilen bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin karşılaştırılması.

6.4. Elektrokimyasal Analiz

Sentezlenen yeni pirimidin bileşiklerinin elektrokimyasal özellikleri CV ve DPV ile araştırıldı. Mevcut bileşiklerin elektrokimyasal özellikleri, 1 mM olacak şekilde Ag/AgCl referans elektrotuna karşı camı elektrotta 0.10 M tetrabutilamonyumperklorat (TBAP) destek elektrolit içeren DMSO' da incelendi.

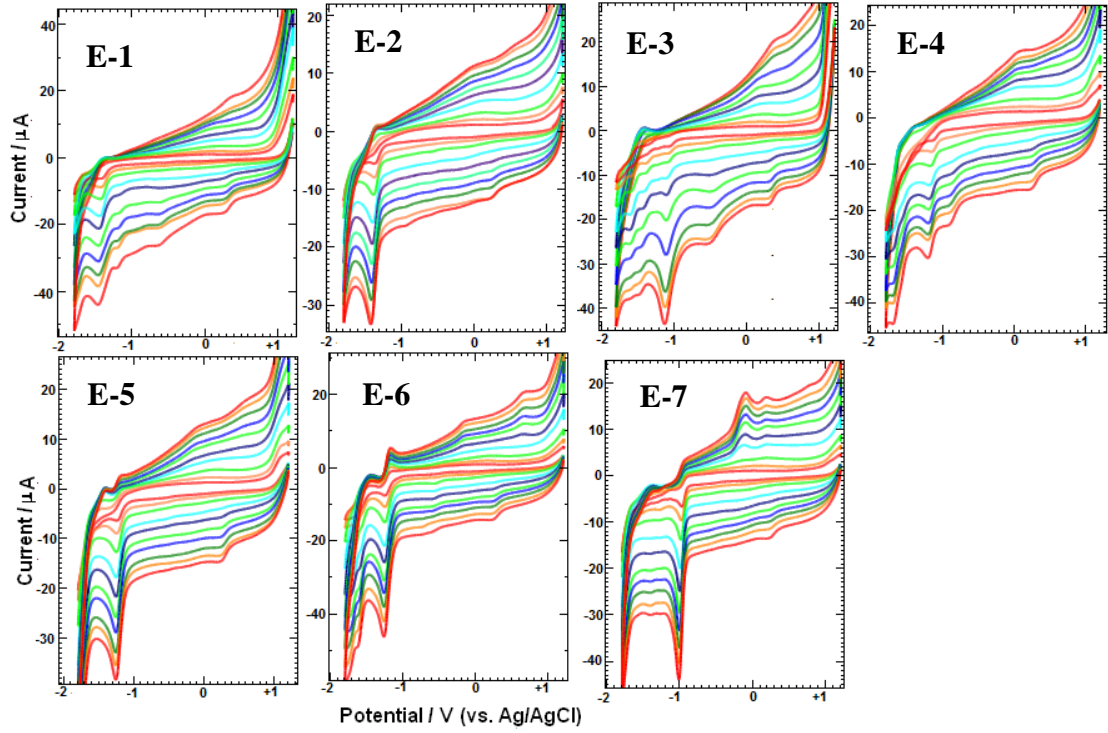
Bileşiklere ait elektrokimyasal veriler Çizelge 6.4' de verilmiştir.

E-1 bileşiğinin CV'si 100 mV s^{-1} tarama hızında katodik yönde ((+1.2 V)- (-1.8 V)) alındığında bir indirgenme (I_c : -1.42 V) ve iki yükseltgenme (I_a : -1.69 V ve I_a : -1.40 V) piki görülmüştür (Şekil 6.45.).



Şekil 6.45. Bileşiklerin 0.100 V s^{-1} tarama hızında camısı karbon elektrotta DMSO/TBAP’de döngülü voltamogramları.

Bu redoks tepkimesinde (I_a/I_c) için ΔE_p 20 mV olarak bulunmuştur. Bu bize elektrot tepkimesinde, elektron transferinin yarı-tersinir olduğunu göstermektedir. Yüksek tarama hızında ($\geq 200 \text{ mV s}^{-1}$) üç yeni indirgenme dalgası +0.29, -0.61 ve -1.20 V’ de gözlemlendi (Şekil 6.46).



Şekil 6.46. Çeşitli tarama hızlarında DMSO/TBAP'de camısı karbon elektrotta bileşiklerin (1 mM) döngülü voltamogramları.

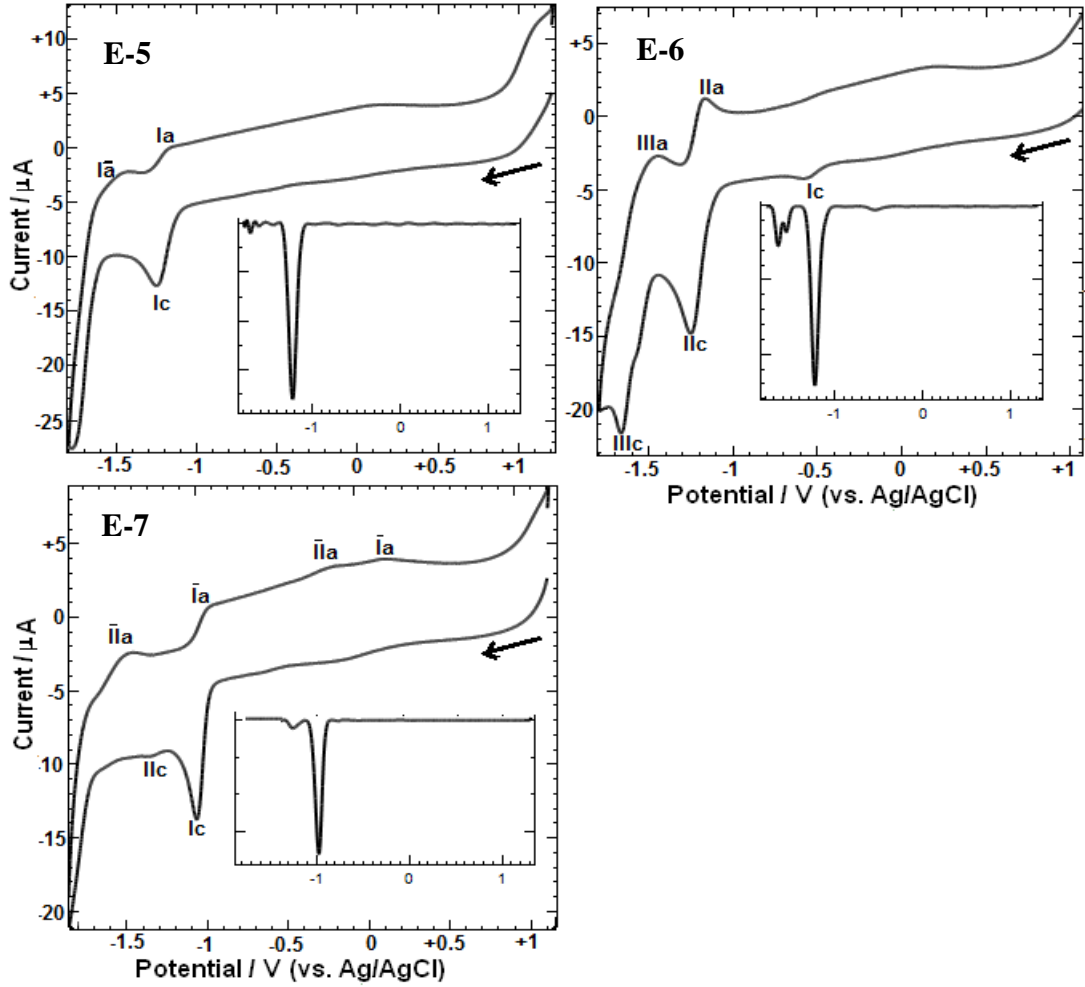
E-2 bileşiğinin elektrokimyasal davranışı Şekil 6.45.'de gösterilmiştir. İndirgenme yönünde alınan CV ölçümler (+1.2' den -1.8 V kadar) den bu bileşiğin tersinir piklere (I_c ve I_a sırasıyla yaklaşık olarak -1.39, -1.35 V) sahip olduğu görülmektedir. Bu tersinir pikler için ΔE_p (I_a/I_c) 40 mV olarak bulunmuştur. Bu veriler elektrot reaksiyonunda elektron transferinin yarı-tersinir meydana geldiğini gösterir. Yüksek tarama hızlarında ($\geq 200 \text{ mV s}^{-1}$), yaklaşık olarak +0.22 V' de yeni bir indirgenme dalgası meydana gelmiştir (Şekil 6.46.).

E-3 bileşiğinin, aynı deneysel şartlarda voltamogramları incelendiğinde (+1.2 V'den -1.8 V' ye 100 mV s^{-1} 'de), (Şekil 6.45.) dört indirgenme dalgası (I_c , I_{IIc} , I_{IIIc} ve I_{IVc} yaklaşık olarak sırasıyla -1.05, -1.22, -1.38 ve -1.58 V'de) ve bir yükseltgenme dalgası (I_a - yaklaşık -1.48'de) gözlenmiştir. Daha yüksek tarama hızlarında ($\geq 300 \text{ mV s}^{-1}$), redoks sürecinde yeni bir tersinir pik (yaklaşık -0.51 V' de) gözlemlendi. Bu tersinir pik çiftleri için ΔE_p 50 mV olarak bulunmuştur. Bu veri elektrot reaksiyonunda, yarı-tersinir elektron transferi meydana geldiğini göstermektedir (Şekil 6.46.).

E-4 bileşiğinin 100 mV s^{-1} tarama hızında +1.2 V' den -1.8 V' ye indirgenme yönde üç indirgenme dalgası (I_c , I_{IIc} ve I_{IIIc} yaklaşık sırasıyla, -1.17, -1.55 and -1.68 V'de) ve bir yükseltgenme dalgası (I_a yaklaşık -1.52 V' de) Şekil 6.45.'de görüldüğü

gibidir. Daha yüksek tarama hızlarında ($\geq 300 \text{ mV s}^{-1}$), redoks sürecinde $+0.21 \text{ V}$ ve $+0.09 \text{ V}$ potansiyellerinde saptanan yeni bir indirgenme ve yükseltgenme dalgası gözlenmiştir (Şekil 6.46.).

E-5 bileşiğinin elektrokimyasal davranışı Şekil 6.47.'de verildi. CV ölçümleri $+1.2 \text{ V}$ 'den -1.8 V 'ye 100 mV s^{-1} 'de indirgenme yönünde elde edildi. **E-5'** in CV'sine baktığımızda indirgenme yönünde (I_c yaklaşık -1.25 V ' de) ve iki yükseltgenme dalgası (I_{a^-} ve I_a yaklaşık sırasıyla -1.59 V ve -1.16 V 'de) görülmektedir. Daha yüksek tarama hızlarında ($\geq 300 \text{ mV s}^{-1}$), redoks sürecinde $+0.25 \text{ V}$ geriliminde yeni bir tersinmez dalga meydana geldi (Şekil 6.46.).



Şekil 6.47. Bileşiklerin(1 mM) 0.100 Vs^{-1} tarama hızında cam karbon elektrotta DMSO/TBAP' de döngülü voltamogramları.

E-6' nin CV ve DPV'si +1.2 V'den -1.8 V'ye indirgenme yönde 100 mV s^{-1} tarama hızında, üç indirgenme dalgası (Ic, IIc ve IIIc yaklaşık sırasıyla -0.57, -1.25 ve -1.67 V' de) ve iki yükseltgenme dalgası (IIa ve IIIa yaklaşık sırasıyla -1.18 ve -1.52 V'de) gözlemlenmiştir (Şekil 6.47.). Yüksek tarama hızlarında ($\geq 300 \text{ mV s}^{-1}$), +0.22 V indirgenme ve yükseltgenme bölgesinde (yaklaşık -0.15 ve + 0.62 V'de) yeni redoks dalgaları gözlemlenmiştir (Şekil 6.46.).

E-7' nin CV ve DPV'si +1.2 V'den -1.8 V'ye katodik yönde 100 mV s^{-1} tarama hızında, iki indirgenme dalgası (Ic ve IIc yaklaşık sırasıyla -0.99 ve -1.28 V'de) ve dört yükseltgenme dalgası (Ia, IIa, IIa⁻ ve Ia⁻ yaklaşık sırasıyla -1.44, -0.91, -0.25, ve +0.11 V'de) ile Şekil 6.47.' de görüldüğü gibidir. Yüksek tarama hızlarında ($\geq 400 \text{ mV s}^{-1}$) redoks süreci +0.25 V potansiyelinde saptanan yeni yükseltgenme dalgası gözlemlendi (Şekil 6.46.).

Tarama hızı artırıldığında bileşiklere ait pik akımının devamlı olarak arttığı ve artan tarama hızıyla, pik potansiyellerinde negatif bir kayma olduğu gözlemlendi (Şekil 6.46.). 25 ve 800 mV s^{-1} arasında elde edilen sonuçlardan, pik akımının tarama hızının logaritmasına karşı grafiğe geçirildiğinde tüm bileşikler için sırasıyla 0.44, 0.46, 0.48, 0.45, 0.47, 0.45 ve 0.49 (korelasyon katsayısı 0.985, 0.954, 0.968, 0.974, 0.972, 0.956 ve 0.969 arasında) arasındaki eğimler ile adsorpsiyon kontrollü olduğu görülmektedir. Voltametrik sonuçlar Çizelge 6.4'de sunulmuştur.

Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan 5-benzoil-6-fenil-4-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-tiyoksopirimidin bileşiği çeşitli reaktiflerle reaksiyona sokularak pirimidin türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen tüm bu bileşikler için DFT yöntemi ile B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde enerji hesaplamaları yapılmış, bu hesaplamalar ile bileşikler hakkında bazı yapısal ve fizikokimyasal bilgiler elde edilmiştir. Reaksiyonlar sonucu elde edilen bileşiklerin antioksidan kapasiteleri ve elektrokimyasal davranışları başarılı bir şekilde çalışılmış ve sonraki çalışmalara ışık tutabilecek önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Çizelge 6.4. Bileşiklerin 100 mV s^{-1} tarama hızında Ag/AgCl referans elektrotuna karşı elde edilen sonuçlar. Ec: katodik, Ea: anodik pik gerilimleri

Bileşik	Ec (V)	Ea (V)
E-1	Ic:-1.42	Ia ⁻ :-1.69, Ia:-1.40
E-2	Ic:-1.39	Ia ⁻ :-1.65, Ia:-1.35
E-3	Ic:-1.05, IIc:-1.22, IIIc:-1.38, IVc:-1.58	Ia ⁻ :-1.48
E-4	Ic:-1.17, IIc:-1.55, IIIc:-1.68	Ia:-1.52
E-5	Ic:-1.25	Ia ⁻ :-1.59, Ia:-1.16
E-6	Ic:-0.57, IIc:-1.25, IIIc:-1.67	IIIa:-1.52, IIa:-1.18
E-7	Ic:-0.99, IIc:-1.28	Ia:-1.44, IIa:-0.91 IIa ⁻ :-25, Ia ⁻ :+0.11

KAYNAKLAR

- Ahmed, B., Khan, R.A., Habibullah, Keshari, M., 2009. An improved synthesis of biginelli-type compounds via phase-transfer catalysis, *Tetrahedron Letters*, **50**: 2889-2892.
- Akbaş, E., Aslanoğlu, F., Anıl, B., Şener, A., 2008. A Simple one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxopyrimidine derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **45**: 1457-1460
- Ali, M.A., Manogaran, E., Govindasamy, J., Sellappan, V., Pandian, S., 2011. Bis dihydropyrimidine: synthesis and antimycobacterial activity, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **26**(1): 149–153.
- Asinger, F., 1956. Über die gemeinsame einwirkung von schwefel und ammoniak auf ketone, *Angewandte Chemie*, **68**: 413.
- Aswin, K., Sheik Mansoor, S., Logaiya, K., Sudhan, P.N., Ahmed, R.N., 2014a. Facile synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and -thiones and indeno[1,2-*d*]pyrimidines catalyzed by *p*-dodecylbenzenesulfonic acid, *Journal of Taibah University for Science*, **8**: 236-247.
- Aswin, K., Sheik Mansoor, S., Logaiya, K., Sudhan, P.N., 2014b. Triphenylphosphine: An efficient catalyst for the synthesis of 4,6-diphenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione under thermal conditions, *Science*, **26**: 141-148.
- Atwal, K. S., 1989. Substituted 1,4-Dihydropyrimidines. 3. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines. *The Journal of Organic Chemistry*, **54**: 5898-5907.
- Azizian, J., Mirza, B., Mojtahedi, M.M., Abaee, S., Sargordan, M., 2008. Biginelli reaction for synthesis of novel trifluoromethyl derivatives of bis(tetrahydropyrimidinone)benzenes, *Journal of Fluorine Chemistry*, **129**: 1083-1089.
- Bagley, M.C., Hughes, D.D., Lubinu, M.C., Merritt, E.A., Taylor, P.H., Tomkinson, N.C.O., 2004. Microwave-assisted synthesis of pyrimidine libraries, *QSAR & Combinatorial Science*, **23**: 859-867.

- Biginelli, P., 1893. Aldehyde-Urea derivatives of acetoand oxaloacetic Acids. *Gazzetta Chimica Italiana*, **23**: 360-416.
- Blicke, F.F., Godt, H.C., 1954. Reactions of 1,3-dimethyl-5,6-diaminouracil, *Journal of the American Chemical Society*, **76**: 2798-2800.
- Chebanov, V.A., Muravyova, E.A., Desenko, S.M., Musatov, V.I., Knyazeva, I.V., Shishkina, S.V., Shishkin, O.V., Kappe, C.O., 2006. Microwave-assisted three-component synthesis of 7-Aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-pyrimidin-6-carboxamides and their selective reduction, *Journal of Combinatorial Chemistry*, **8**: 427-434.
- Chen, Q., Zhu, X.L., Jiang, L.L., Liu, Z.M., Yang, G.F., 2008. Synthesis, antifungal activity and CoMFA analysis of novel 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**: 595-603.
- Folkers, K., Johnson, T. B., 1933. Researches on pyrimidines. CXXXVI. The mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the biginelli reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **55**: 3784-3791.
- Gangwar, N., Kasana, V.K., 2012. 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one derivatives: organocatalysed microwave assisted synthesis and evaluation of their antioxidant activity, *Medicinal Chemistry Research*, **21**: 4506-4511.
- Gaussian 09, Revision D.01, 2009. Frisch, M.J., vd. *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT.
- Gholap, A.R., Toti, K.S., Shirazi, F., Deshpande, M.V., Srinivasan, K.V., 2008. Efficient synthesis of antifungal pyrimidines via palladium catalyzed suzuki/sonogashira cross-coupling reaction from biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones, *Tetrahedron*, **64**: 10214-10223.
- Hantzsch, A., 1881. Condensationprodukte aus aldehydammoniak und ketonartigen verbindungen, *Chemische Berichte*, **14**(2): 1637-1638.
- Hepner, B., Frenkenberg, S., 1932. Untersuchungen über *N-N'*-substituierte pyrimidin und purin derivate, *Helvetica Chimica Acta*, **15**: 350-356.
- Kappe, C.O., 1997. A Reexamination of the mechanism of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an *N*-Acyliminium ion intermediate. *The Journal of Organic Chemistry*, **62**(21): 7201 - 7204.

- Kaur, N., Kaur, K., Raj, T., Kaur, G., Singh, A., Aree, T., Park, S.J., Kim, T.J., Singh, N., Jang, D.O., 2015. One-pot synthesis of tricyclic dihydropyrimidine derivatives and their biological evaluation, *Tetrahedron*, **71**: 332-337.
- Kumar, B.R.P., Sankar, G., Baig, R.B.N., Chandrashekar, S., 2009. Novel biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: A parallel synthesis and CoMSIA study, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 4192-4198.
- Kuraitheerthakumaran, A., Pazhamalai, S., Gopalakrishnan, M., 2016. Microwave-assisted multicomponent reaction for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and their corresponding 2(1*H*)-thiones using lanthanum oxide as a catalyst under solvent-free conditions, *Arabian Journal of Chemistry*, **9**: S461–S465.
- Mannich, C., Krösche, W., 1912. Ueber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin, *Archiv der Pharmazie*, **250**: 647-667.
- Movassaghi, M., Hill, M.D., 2006. Single-Step synthesis of pyrimidine derivatives, *Journal of the American Chemical Society*, **128**: 14254-14255.
- Neto, B.A.D., Lapis, A.A.M., Bernd, A.B., Russowsky, D., 2009. Studies on the eschenmoser coupling reaction and insights on its mechanism. Application in the synthesis of norallosedamine and other alkaloids, *Tetrahedron*, **65**: 2484-2496.
- Ngouansavanh, T., Zhu, J., 2006. Alcohols in isonitrile-based multicomponent reaction: passerini reaction of alcohols in the presence of *o*-iodoxybenzoic acid, *Angewandte Chemie International Edition*, **45**: 3495-3497.
- Papesch, V., Schroeder, E.F., 1951. Additions and corrections-synthesis of 1-mono and 1,3-di-substituted 6-amino uracils. Diuretic activity. *Journal of Organic Chemistry*, **16**:1879-1890.
- Raju, B.C., Rao, R.N., Suman, Yogeewari, P., Sriram, D., Shaik, T.B., Kalivendi, S.V., 2011. Synthesis, structure–activity relationship of novel substituted 4*H*-chromen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylates as potential anti-mycobacterial and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**: 2855-2859.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radical Biology and Medicine*, **9**: 1231-1237.
- Rigaku/MS, 2005. *Inc., 9009 new Trails Drive*, TheWoodlands, TX 77381.

- Russowsky, D., Neto, B.A.S., 2004. The influence of the ring size of thiolactams in the eschenmoser coupling reaction in presence of DBU. Formation of bicyclic thiazolidinones or thioimines, *Tetrahedron Letters*, **45**: 1437-1440.
- Sheldrick, G.M., 1997. *SHELXS-97 and SHELXL-97*, program for crystal structure solution and refinement, University of Göttingen, Germany.
- Singh, O.M., Devi, N.S., 2009. Application of β -Oxodithioesters in domino and multicomponent reactions: facile route to dihydropyrimidines and coumarins, *The Journal of Organic Chemistry*, **74**: 3141-3144.
- Stefani, H.A., Oliveira, C.B., Almeida, R.B., Pereira, C.M.P., Braga, R.C., Cella, R., Borges, V.C., Savegnago, L., Nogueira, C.W., 2006. Dihydropyrimidin-(2*H*)-ones obtained by ultrasound irradiation: a new class of potential antioxidant agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**: 513-518.
- Strecker, A., 1850. Ueber die künstliche bildung der milchsäure und einen neuen, dem glycocoll homologen körper, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **75**: 27-45.
- Sweet, F., Fissekis, J. D., 1973. On the synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones and the mechanism of the biginelli reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**: 8741.
- Tietze, L.F., Rackelmann, N., 2004. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs, *Pure and Applied Chemistry*, **76**(11): 1967-1983.
- Vanallan, J.A., 1956. 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine. *Organic Synthesis*, 245-246.
- Wang, Y., Yang, H., Yu, J., Miao, Z., Chen, R., 2009. Highly enantioselective biginelli reaction promoted by chiral bifunctional primary amine-thiourea catalysts: Asymmetric synthesis of dihydropyrimidines, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **351**: 3057 – 3062.
- West, R.A., Beauchamp, L., 1961. 2-Alkyl(aryl)- and 2,7-dimethyl-4-substituted aminopyrrolo [2,3-*d*] pyrimidines, *Journal of Organic Chemistry*, 3809-3812.
- Wu, D., Sun, J., Huang, M., Mo, H., Wang, X., Li, H., Ren, Y., Hu, Z., He, L., Yin, D., 2011. Synthesis and herbicidal activity of novel *N*-(2-Fluoro-5(3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-pyrimidin-1(6*H*)-yl)phenyl)-2-phenoxyacetamide derivatives, *Chinese Journal of Chemistry*, **29**: 2401-2406.
- Xia, J.J. Wang, G.W., 2005. One-Pot synthesis and aromatization of 1,4-dihydropyridines in refluxing water, *Synthesis*, **14**: 2379-2383.
- Zhu, J., Bienaymé, H., 2005. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim, GERMANY.

ÖZ GEÇMİŞ

10 Kasım 1986 tarihinde Gaziantep'te doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Gaziantep'te tamamlayarak 2004 yılında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesinde Kimya bölümünde lisans eğitimine başladı. 2008 yılında Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya programı Organik kimya anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Yüksek lisans eğitimini 2011 yılında tamamladı. 2012 yılında doktora eğitimine Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya anabilim dalında başladı. 2013 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van Güvenlik Meslek Yüksekokulunda öğretim görevlisi olarak göreve başladı. 2014 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Programı Organik Kimya anabilim dalına yatay geçiş yaptı. Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van Güvenlik Meslek Yüksekokulunda öğretim görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evlidir.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 19/12/2016

Tez Başlığı / Konusu: STEREOMERKEZE SAHİP ÇEŞİTLİ PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN
MULTİKOMPONENT REAKSİYON YÖNTEMİ İLE SENTEZİ VE İLERİ KADEME
REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Yukarıda başlığı belirlenen tez çalışmamın Bulgular ve Tartışma-Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 60 sayfalık kısmına ilişkin, 19/12/2016 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 9 (dokuz) dur.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

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

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

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

19.12.2016

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Erdem ERGAN

Öğrenci No:139102115

Anabilim Dalı: Kimya

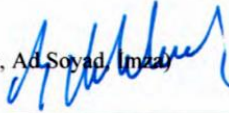
Statüsü: Y. Lisans

Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. Esuet AKBAŞ

(Unvan, Ad Soyad, İmza)



ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. Esuet AKBAŞ
Enstitü Müdürü

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

