

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

**Yüksek Lisans Tezi**

**PIRİMİDİNİL AÇILTIYOÖRE BİLEŞİKLERİNİN  
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Muhammet ER**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. İrfan KOCA**

**Yozgat 2017**



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

**Yüksek Lisans Tezi**

**PİRİMİDİNİL AÇILTIYOÖRE BİLEŞİKLERİNİN  
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Muhammet ER**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. İrfan KOCA**

**Bu çalışma, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FBE/T127 kodu ile desteklenmiştir.**

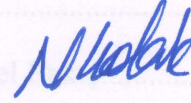
**Yozgat 2017**

**T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

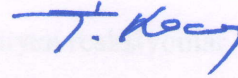
**TEZ ONAYI**

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 70110112008 numaralı öğrencisi Muhammet ER 'in hazırladığı “**Pirimidinil Açiltiyöüre Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu**” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 23/08/2017 Çarşamba günü saat 11:00'da yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

**Başkan** : Doç. Dr. Naki ÇOLAK

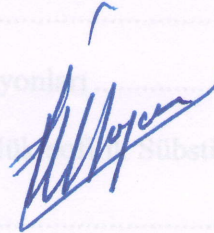


**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. İrfan KOCA



**(Danışman)**

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN




**ONAY:**

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...15../09...2017 tarih ve 22.. sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

..15../09...2017

**Doç. Dr. Fuat KÖKSAL**  
**Müdür**



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI</b> .....	<b>2</b>
1.1. Pirimidin Bileşiği .....	2
1.2. Pirimidinlerin Tarihçesi .....	4
1.3. Pirimidin Sentezlerinin Mekanizmasına Genel Bakış .....	5
1.4. Pirimidin Bileşiğinin Reaksiyonları.....	6
1.4.1. Azota katılma reaksiyonları .....	6
1.4.2. Karbondaki Sübstitüsyon üzerinden yürüyen reaksiyonlar .....	8
1.4.3. Oksitleyicilerle reaksiyonlar .....	8
1.4.4. Nükleofilik Reaktiflerle Reaksiyonlar .....	9
1.4.5. Hidrür İle Hidrofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları .....	9
1.4.6. İyi Ayrılan Grupların Yer Değiştirmesiyle Nükleofilik Sübstitüsyon .....	10
1.4.7. C-Metalize Diazinlerin Reaksiyonları.....	13
1.4.8. İndirgeyici Reaktiflerle Reaksiyonlar .....	15
1.4.9. Radikallerle Reaksiyonlar .....	16
1.4.10. Elektrosiklik Reaksiyonlar .....	16
1.4.11. Diazin <i>N</i> -Oksitler.....	17
1.4.12. Oksi Diazinler .....	18
1.4.13. Amino Diazinler .....	28

1.4.14. Alkil Diazinler .....	30
1.4.12. Kuarterner Diazonyum Tuzları.....	31
1.5. Literatürde Pirimidin Sentezleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar .....	31
1.5.1. 1,3-Dikarbonil Bileşiği ve bir N-C-N Sistemi .....	31
1.5.2. Siklo Katılmalar.....	33
1.5.3. 3-Etoksiakriloil İzosiyanat ve Primer Aminler .....	34
1.5.4. Biginelli Sentezi.....	35
1.6. Pirimidin Halkası İçeren Doğal Bileşikler .....	36
1.6.1. Pirimidin İçeren Amino Asitler .....	36
1.6.2. Vitaminler .....	36
1.6.3. Antibiyotik Özelliği Gösteren Pirimidin Bileşikleri .....	38
1.6.4. Pirimidin İçeren Toksinler .....	38
1.7. Literatürde Bulunan Biyolojik Aktif Pirimidin Bileşikleri .....	39
<b>2. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>42</b>
2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	42
2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar.....	42
2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar.....	42
<b>3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....</b>	<b>43</b>
3.1. Giriş .....	43
3.2. 4-Etoksikarbonil-5-fenil-2,3-dihidro-2,3-furandion ( <b>1</b> ) bileşiğinin sentezi ....	44
3.3. <b>1</b> Bileşiğinin Etil üre ile Reaksiyonu .....	44
3.4. <b>2</b> Bileşiğinin Hidroliz Reaksiyonu.....	45
3.5. <b>3</b> Bileşiğinin Tiyonil klorür ile Reaksiyonu .....	47
3.6. <b>4</b> Bileşiğinden Pirimidinil Açiltiyoüre ( <b>5a-i</b> ) Bileşiklerinin Sentezi .....	50
3.6.1. 1-etil-2-okso-4-fenil- <i>N</i> -(fenilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5a</b> ) bileşiğinin yapısının aydınlatılması .....	51

3.6.2.	1-etil-2-okso-4-fenil-N-(4-tolilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5b</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	53
3.6.3.	1-etil-2-okso-N-(2-tolilkarbamotiyonil)-1,2- dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5c</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	57
3.6.4.	1-etil-N-(4-metoksifenilkarbamotiyonil)-2-okso-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5d</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	60
3.6.5.	1-etil-N-(4-florofenilkarbamotiyonil)-2-okso-4-fenil- 1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5e</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	62
3.6.6.	N-(4-klorofenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil- 1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5f</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	66
3.6.7.	N-(4-bromofenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil- 1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5g</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	68
3.6.8.	1-etil-N-(2-(naftalin-1-il) hidrazinkarbomotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidro pirimidin-5-karboksamit ( <b>5h</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	72
3.6.9.	N-(4-karbamoilfenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-1,2- dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5i</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	75
3.6.10.	N-(benzilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidro pirimidin-5-karboksamit ( <b>5j</b> ) bileşğinin yapısının aydınlatılması .....	77

#### **4. BULGULAR .....** 81

4.1.	1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit bileşğı ( <b>3</b> ).....	81
4.2.	1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karbonil klorür bileşğı ( <b>4</b> ) .....	81
4.3.	1-etil-2-okso-4-fenil-N-(fenilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit ( <b>5a</b> ) .....	82
4.4.	1-etil-2-okso-4-fenil-N-( <i>p</i> -tolilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5b</b> ).....	82
4.5.	1-etil-2-okso-N-( <i>o</i> - tolilkarbamotiyonil)-1,2- dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5c</b> ) .....	83
4.6.	1-etil-N-(4-metoksifenilkarbamotiyonil)-2-okso-1,2- dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5d</b> ).....	83

4.7. 1-etil-N-(4-floro fenilkarbamotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5e</b> ).....	84
4.8. N-(4-klorofenil karbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5f</b> ) .....	85
4.9. N-(4-bromofenil karbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5g</b> ) .....	85
4.10. 1-etil-N-(2-(naftalin-1-il) hidrazin karbamotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidro pirimidin-5 karboksamit ( <b>5h</b> ) .....	86
4.11. N-(4-karbamoil fenilkarbamo tiyonil)-1-etil-2-okso-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5i</b> ) .....	86
4.12. N-(benzilkarbamotiyonil)- 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit ( <b>5j</b> ) .....	87
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>88</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>93</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>103</b>

# PIRİMİDİNİL AÇILTIYOÖRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

**Muhammet ER**

**Bozok Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**2017; Sayfa: 102**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İrfan KOCA**

## ÖZET

Çok yönlü ve eşsiz fizikokimyasal özellikleriyle birlikte günümüzde pazarlanan çoğu farmasötikte bulunan heterosiklik bileşikler, tıbbi kimyanın temel taşları haline gelmişlerdir. Bu bileşiklerin içinde de pirimidinin önemi büyüktür. Pirimidinler, DNA ve RNA'nın yapısında yer almalarının yanında birçok ilacın etken maddesi olarak ta kullanılmaktadırlar. Bu sebepten, bu çalışmada 2,3-furandion bileşiğinden yola çıkılarak on adet yeni açiltiyöre grubu içeren pirimidin türevi sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerin yapıları elementel analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR yöntemleri ile aydınlatılmış, antikanser özellikleri ise disiplinler arası çalışmalarla araştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pirimidin, Açiltiyöre, Pirimidin açiltiyöre

# **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PYRIMIDINYL ACYLTHIOUREA COMPOUNDS**

**Muhammet ER**

**Bozok University,  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry  
Master of Science Thesis,**

**2017; Page: 102**

**Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İrfan KOCA**

## **ABSTRACT**

The heterocyclic compounds found in many pharmaceuticals marketed today along with their versatile and unique physicochemical properties have become the cornerstones of medical chemistry. Among these compounds, pyrimidine is a big deal. In addition to being involved in the structure of DNA and RNA, pyrimidines are used as drug substance for many drugs. Because of that, in this study ten new pyrimidine derivatives including acylthiourea group were synthesized from 2,3-furandione compound. Structures of synthesized target compounds were characterized by elemental analysis, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C NMR methods and anticancer properties were investigated by interdisciplinary studies.

**Keywords:** Pyrimidine, Acyl thiourea, Pyrimidine acyl thiourea

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışmalarıml süresince beni her konuda yönlendiren, ilgisini, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. İrfan KOCA'ya, tez çalışmam süresince yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen beni her konuda yönlendiren değerli hocalarım, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŐ'e, Arş. Gör. Mehmet YAKAN'a ve Arş. Gör. İ. Evren KIBRIZ'a, Arş. Gör. Ali DEMİRBAĞ'a gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Kimya Bölümü öğretim üyelerinden değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI'ya Sayın Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN'e, tez çalışmalarımda ve hazırlanmasında desteklerini gördüğüm kıymetli arkadaşlarım Latif GÖKBAŐ'a, Ahmet GÜNAY'a, Ahmet YALKIN'a, Abdullah YILMAZ'a, Osman KURUMAHMUT'a, Volkan KAMACI'ya, Şahin ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Ayrıca, öğrenim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bana her zaman güvenen aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## TABLolar LİSTESİ

### Sayfa

<b>Tablo 5.1.</b> Sentezlenen pirimidin açiltiyöre (5) bileşiklerinin bazı özellikleri .....	89
<b>Tablo 5.2.</b> Sentezlenen 5b ve 5j bileşiklerinin spektral verileri .....	91

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Bazı diazin bileşikleri.....	2
Şekil 1.2. Düzlemsel yapıya sahip pirimidin bileşiği .....	2
Şekil 1.3. Pirimidin (2) halkasındaki atomların elektron yoğunluğu.....	3
Şekil 1.4. Pürin bazları.....	3
Şekil 1.5. Pirimidin bazları .....	3
Şekil 1.6. Ürikasit ve Alloksan molekülü .....	4
Şekil 1.7. Bazı pirimidin türevi bileşikler.....	4
Şekil 1.8. Pirimidin Sentezlerinin Farklı Tip Mekanizmaları .....	5
Şekil 1.9. Pirimidin iskeletinin sentezi (Tip 2).....	6
Şekil 1.10. Diazinlerin alkilasyon reaksiyonu .....	7
Şekil 1.11. Pirimidin bileşiğinin oksidasyon reaksiyonu .....	7
Şekil 1.12. Pirimidinlerin halojenlenmesi reaksiyonu .....	8
Şekil 1.13. Diazinlerin oksitleyicilerle reaksiyonları.....	9
Şekil 1.14. 4-metilpirimidin bileşiğinin oksitlenmesi.....	9
Şekil 1.15. Diazinlerin nükleofilik reaktiflerle reaksiyonları.....	9
Şekil 1.16. 2-kloropirimidin bileşiğinin grignard reaktifi üzerinden devam reaksiyonu .....	10
Şekil 1.17. 2,4-dikloropirimidin bileşiğinin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu.....	11
Şekil 1.18. Pirimidin türevi bileşiklerin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu .....	11
Şekil 1.19. O, N-dimetilhidroksilaminin kullanıldığı nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu.....	11
Şekil 1.20. 2-kloropirimidinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu .....	12
Şekil 1.21. Alkilsülfonil grupları içeren pirimidin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu .....	12
Şekil 1.22. Metoksi grubu içeren pirimidin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu.....	12
Şekil 1.23. Kalay atomu içeren bileşiklerin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu ile sentezi.....	13
Şekil 1.24. Pirimidin türevi bileşiğin lityumtetrametilpiperidit (LiTMP) ile olan reaksiyonu.....	13
Şekil 1.25. 4-(trimetilsilil)pirimidin bileşiğinin sentezi .....	14

Şekil 1.26. 2,2-dimetil-1-(pirimidin-5-il)propan-1-ol bileşiğinin sentezi .....	14
Şekil 1.27. (2,4-dimetoksipirimidin-5-il)(fenil)metanol .....	14
Şekil 1.28. Sübstitüe diazinlerin pozisyonel lityumlama çalışmaları .....	15
Şekil 1.29. 5-bromopirimidin LDA kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonları .....	15
Şekil 1.30. Diazinlerin indirgeyici reaktiflerle reaksiyonları .....	16
Şekil 1.31. Diazin bileşiklerinin radikallerle reaksiyonları .....	16
Şekil 1.32. Pirimidin türevi bileşiğin elektrosiklik reaksiyonu .....	17
Şekil 1.33. Etil 2-(metilsülfonil)pirimidin-5-karboksilat bileşiğin elektrosiklik reaksiyonu .....	17
Şekil 1.34. Pirazinin UV altındaki reaksiyonu .....	17
Şekil 1.35. Diazin N-Oksitlerin sentez reaksiyonu .....	18
Şekil 1.36. Pirimidin türevi olan bazı oksidiazin bileşikleri .....	18
Şekil 1.37. Pirimidin türevi bileşiklerin elektrofilik reaktiflerle olan reaksiyonları ..	19
Şekil 1.38. Urasil türevlerinin elektrofilik reaktiflerle olan reaksiyonu .....	19
Şekil 1.39. Pirimidin türevlerinin karbon elektrofilleriyle sübstitüsyon reaksiyonu .	20
Şekil 1.40. Diazinonların nükleofilik reaktiflerle reaksiyonları .....	20
Şekil 1.41. Koruyucu 5-bromouridinle siyanitin reaksiyonu .....	20
Şekil 1.42. Pirimidin türevi bileşiğin fenilasetonitrilin anyonuyla olan reaksiyonu ..	21
Şekil 1.43. 1,3-dimetilpirimidin-2,4( <i>IH,3H</i> )-dion'un guanidinle reaksiyonu .....	21
Şekil 1.44. Fenil(pirimidin-5-il)metil metansülfonat'ın bazik ortamda imidazolle reaksiyonu .....	22
Şekil 1.45. Urasilin alkilasyonunun regiokimyasına yönelik bir reaksiyon .....	22
Şekil 1.46. 6-metilurasilin formaldehitte reaksiyonu .....	22
Şekil 1.47. Ribozitlerde molekül içi reaksiyonlar .....	23
Şekil 1.48. Urasil ve türevlerinin ribolizasyonu .....	23
Şekil 1.49. Pirimidin türevi bileşiğin stereospesifik ribolizasyonu .....	24
Şekil 1.50. N-1 pozisyonunda urasilin seçici alkilasyonu .....	24
Şekil 1.51. Üridin türevlerinin C-Lityumlama .....	25
Şekil 1.52. 6-metilpirimidin-2-on'un yan zincir metallasyonu .....	25
Şekil 1.53. Urasil türevi bileşiğin palladyum katalizli kapling reaksiyonları .....	25
Şekil 1.54. İyodourasil bileşiklerinde halojen-magnezyum değişimi .....	26
Şekil 1.55. Oksidiazin bileşiğinin P <sub>4</sub> S <sub>10</sub> reaktifleriyle olan reaksiyonu .....	26

Şekil 1.56. Oksidiazin bileşiğinin $\text{POCl}_3$ reaktifiyle olan reaksiyonu .....	26
Şekil 1.57. Diazinonların aminodiazinlere dönüştürülme reaksiyonu .....	26
Şekil 1.58. 1-süstitüe urasil bileşiğinde oksijen atomunun yer değiştirme reaksiyonu .....	27
Şekil 1.59. Hidroksipirimidin-2,4-dionların wittig kondenzasyonu .....	27
Şekil 1.60. Barbitürik asit türevi bileşiğın urasil türevlerine dönüştürülmesi .....	27
Şekil 1.61. Pirimidin-2,4-dion bileşiğının siklokatılma reaksiyonu .....	28
Şekil 1.62. Nitriloksitlerle deoksiüridinlerin reaksiyonları .....	28
Şekil 1.63. Urasilın [2+2] siklo katılma reaksiyonu .....	28
Şekil 1.64. Amino diazinlerin katyonik formları .....	29
Şekil 1.65. 2-aminopirimidin bileşiğının Dimroth düzenlenmesi.....	29
Şekil 1.66. Diaminopirimidinlerin diazonyum tuzlarıyla reaksiyonu.....	29
Şekil 1.67. Aminooksipirimidin bileşiklerinden pürin bazlarının sentezi .....	30
Şekil 1.68. 2-amino-5-bromopirimidin bileşiğının boranik aside dönüştürülmesi ....	30
Şekil 1.69. 4,5-dimetilpirimidin bileşiğının yan zincir reaksiyonları .....	30
Şekil 1.70. Pirimidin bileşiğının allilstannan reaktifi ile reaksiyonu.....	31
Şekil 1.71. 1,3-Dikarbonil bileşiğının üre ile reaksiyonu .....	31
Şekil 1.72. N-C-N çatısının seçimine yönelik pirimidin sentez reaksiyonları .....	32
Şekil 1.73. Farklı reaktifler kullanılarak gerçekleştirilen pirimidin sentez reaksiyonları .....	33
Şekil 1.74. Barbitürik asit ve barbitürat türevlerinin sentezi.....	33
Şekil 1.75. Alkin bileşiğiyle 1,3,5-triazinin siklo katılma reaksiyonu .....	34
Şekil 1.76. Diels-Alder reaksiyonları yoluyla pirimidin iskeletinin sentezi .....	34
Şekil 1.77. 3-alkoksiakriloil türevi bileşikden pirimidin iskeletinin sentezi .....	34
Şekil 1.78. 3-etoksiakriloil bileşiğinden Urasil türevlerinin sentezi .....	35
Şekil 1.79. Pirimidin-2-tiyon türevi bileşiğın sentezi .....	35
Şekil 1.80. Diketon, üre ve benzaldehit reaktifleriyle pirimidin yapısının sentezi ....	35
Şekil 1.81. Ketonun kondenzasyon reaksiyonu ile pirimidinlerin sentezi .....	36
Şekil 1.82. Urasil ve Hidrourasil moleküllerinin açık yapısı .....	36
Şekil 1.83. Willardiine ve Tingitanine moleküllerinin açık yapısı .....	36
Şekil 1.84. Vitamin B1 ve Tiyamin molekülünün açık yapısı .....	37
Şekil 1.85. Folik asit molekülünün açık yapısı .....	37

<b>Şekil 1.86.</b> Riboflavin molekülünün açık yapısı .....	38
<b>Şekil 1.87.</b> Bacimethrin, 5-(hidroksimetil)sitozin ve 5-metilsitozin moleküllerinin açık yapısı .....	38
<b>Şekil 1.88.</b> Hepatotoksin Cylindrospermopsin ve 7-Epicylindrospermopsin moleküllerinin açık yapısı.....	39
<b>Şekil 1.89.</b> EGFR/HER2 kinaz önleyici aktivite gösteren bir pirimidin bileşiği .....	39
<b>Şekil 1.90.</b> Antikanser özelliğe sahip 2,4,5-süstitüe pirimidin türevleri .....	40
<b>Şekil 1.91.</b> Biyolojik aktif bazı pirimidin türevi bileşikler .....	40
<b>Şekil 1.92.</b> Kolesterol biyosentez inhibitörü olan bir pirimidin bileşiği.....	41
<b>Şekil 3.1.</b> Tez kapsamında yapılan sentezlere genel bir bakış .....	43
<b>Şekil 3.2. 1</b> Bileşiğinin sentezi .....	44
<b>Şekil 3.3. 2</b> Bileşiğinin sentezi .....	44
<b>Şekil 3.4. 3</b> Bileşiğinin sentezi .....	45
<b>Şekil 3.5. 3</b> bileşiğinin IR spektrumu.....	45
<b>Şekil 3.6. 3</b> bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	46
<b>Şekil 3.7. 3</b> bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	47
<b>Şekil 3.8. 4</b> Bileşiğinin sentezi .....	47
<b>Şekil 3.9. 4</b> bileşiğinin IR spektrumu.....	48
<b>Şekil 3.10. 4</b> bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	49
<b>Şekil 3.11. 4</b> bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	50
<b>Şekil 3.12. 5a-i</b> bileşiğinin sentezi .....	50
<b>Şekil 3.13. 5a</b> bileşiğinin sentezi.....	51
<b>Şekil 3.14. 5a</b> bileşiğinin IR spektrumu .....	51
<b>Şekil 3.15. 5a</b> bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	52
<b>Şekil 3.16. 5a</b> bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	53
<b>Şekil 3.17. 5b</b> bileşiğinin sentezi .....	53
<b>Şekil 3.18. 5b</b> bileşiğinin IR spektrumu .....	54
<b>Şekil 3.19. 5b</b> bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	55
<b>Şekil 3.20. 5b</b> bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	56
<b>Şekil 3.21. 5c</b> bileşiğinin sentezi .....	57
<b>Şekil 3.22. 5c</b> bileşiğinin IR spektrumu.....	57
<b>Şekil 3.23. 5c</b> bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	58

Şekil 3.24. 5c bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	59
Şekil 3.25. 5d bileşiğinin sentezi .....	60
Şekil 3.26. 5d bileşiğinin IR spektrumu .....	60
Şekil 3.27. 5d bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	61
Şekil 3.28. 5d bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	62
Şekil 3.29. 5e bileşiğinin sentezi .....	62
Şekil 3.30. 5e bileşiğinin IR spektrumu .....	63
Şekil 3.31. 5e bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	64
Şekil 3.32. 5e bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	65
Şekil 3.33. 5f bileşiğinin sentezi .....	66
Şekil 3.34. 5f bileşiğinin IR spektrumu .....	66
Şekil 3.35. 5f bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	67
Şekil 3.36. 5f bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	68
Şekil 3.37. 5g bileşiğinin sentezi .....	68
Şekil 3.38. 5g bileşiğinin IR spektrumu .....	69
Şekil 3.39. 5g bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	70
Şekil 3.40. 5g bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	71
Şekil 3.41. 5h bileşiğinin sentezi .....	72
Şekil 3.42. 5h bileşiğinin IR spektrumu .....	72
Şekil 3.43. 5h bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	73
Şekil 3.44. 5h bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	74
Şekil 3.45. 5i bileşiğinin sentezi .....	75
Şekil 3.46. 5i bileşiğinin IR spektrumu .....	75
Şekil 3.47. 5i bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	76
Şekil 3.48. 5i bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	77
Şekil 3.49. 5j bileşiğinin sentezi .....	77
Şekil 3.50. 5j bileşiğinin IR spektrumu .....	78
Şekil 3.51. 5j bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	79
Şekil 3.52. 5j bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	80
Şekil 5.1. Pirimidin açılıtyöre (5a-5j) bileşiklerinin sentez mekanizması .....	90

## GİRİŞ

Heterosiklik kimya, biyolojik ve endüstriyel açıdan büyük önem taşımaktadır. Heterosiklik yapılar neredeyse piyasadaki çoğu ilacın yapısında bulunmaktadır. İlaçların lipofilikliğini, polaritesini ve hidrojen bağlama kapasitesini arttırmaktadırlar ve böylece ilaçların farmakolojik, toksikolojik ve fizikokimyasal özelliklerini geliştirmektedirler. Pirimidin iskeleti nükleotitler ve vitamin B1 gibi doğal bileşiklerin yapısında da görülmektedir. Ayrıca pirimidin halkası içeren bileşikler, kanser tedavisinde yoğun bir şekilde kullanılmaya başlamıştır (5-fluorourasil, crizotibib, erlotinib ve sitarabin).

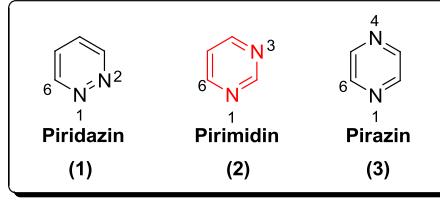
Yoğun araştırmalar, tiyoüre gruplarının biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde, bir bağlayıcı yapı olarak yaygın bir şekilde kullanılmakta olduğunu göstermektedir. Tiyöüre, üstün hidrojen bağları yapabilme kabiliyetine sahiptir ve birçok organik reaksiyonda katalizör görevi yapmaktadır. Tiyöüre, yapısında C= S bağı bulunması nedeniyle peptit ve peptit benzeri bileşiklerle kolayca çapraz bağlanabilmektedir. Ayrıca tiyoüre türevi bileşikler, antikanser, fungusit, insektisit, herbisit, antimalaryal (sıtmaya karşı), antihipertansif, antimikrobiyal ve anti-HIV özellikleri ile dikkat çekmektedir.

Yukarıda bahsedilen gerçekler ışığında 2,3-furandion bileşiğinden yola çıkılarak, beş basamakta gerçekleştirilen seri reaksiyon sonucunda, pirimidin ve açiltiyöüre grupları içeren yeni bileşikler sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerin meme ve kemik kanserine karşı gösterdiği biyolojik aktivite özellikleri, yapılar spektroskopik yöntemlerle karakterize edildikten sonra disiplinler arası çalışmalarla araştırılmıştır. Bu araştırma kapsamında detaylı çalışmalar alanında uzman bir bilim grubu tarafından yapılmıştır.

# 1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

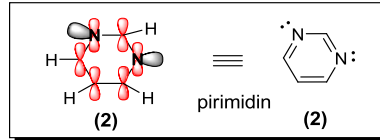
## 1.1. Pirimidin Bileşiği

Azot atomu içeren altı üyeli halkalı bileşikler azinler olarak adlandırılmaktadır. Azinlerden iki adet azot atomu içerenler üç adet yapı izomerine sahiptirler. Bunlar; piridazin (1,2-azin), pirimidin (1,3-azin) ve pirazin (1,4-azin) bileşikleridir [1].



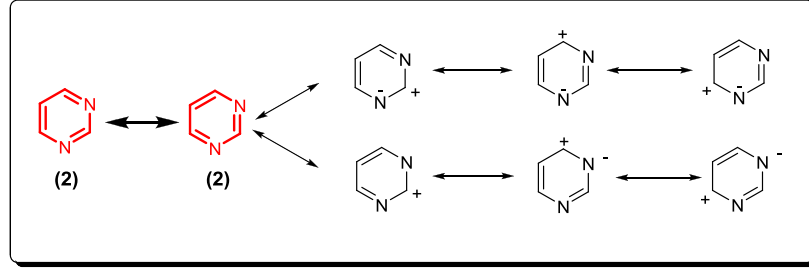
Şekil 1.1. Bazı diazin bileşikleri

Diazinler içerisinde en yaygın bulunan ve biyolojik önemi olan ise pirimidin bileşiğidir. Pirimidin, kimyasal formülü  $C_4H_4N_2$ , donma noktası; 20-22 °C, kaynama noktası; 123-124 °C, yoğunluğu; 1,016 g/cm<sup>3</sup> olan heteroaromatik bir bileşiktir. Pirimidin halkası düzlemsel bir yapıya sahip olup, halka azotlarında bulunan serbest elektron çiftleri halka düzlemine dik olarak rezonansa katılmamaktadır.



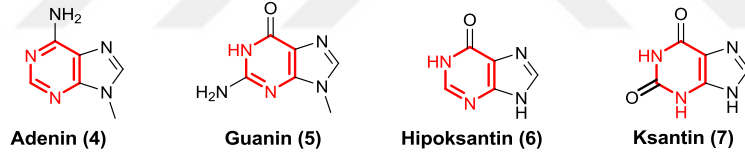
Şekil 1.2. Düzlemsel yapıya sahip pirimidin bileşiği

Pirimidin halkasında bulunan azot atomlarının halkadan elektron çekerek elektron yoğunluğunu azaltması, pirimidin bileşiklerini benzen ve piridine göre elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarında zorlamaktadır.



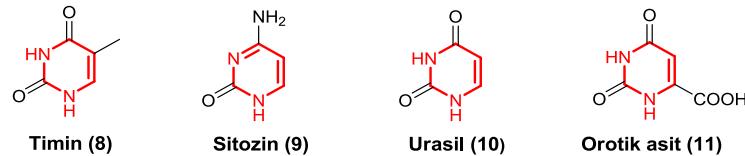
**Şekil 1.3.** Pirimidin (2) halkasındaki atomların elektron yoğunluğu

Pirimidin ve türevleri farmakolojik ve biyolojik açıdan önemli bileşiklerdir. Bu özellikleri; hidrojen bağı yapabilmeleri ve  $\pi$  bağına sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Özellikle yapılarında  $\text{NH}_2$  ve  $\text{OCH}_3$  grupları bulunduran pirimidin türevleriyle ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. DNA ve RNA'yı oluşturan nükleotitler pirimidin ve pürin bileşikleri içeren yapılardır. Pirimidinler DNA ve RNA'nın yapısında aktif rol oynamaktadır. Pirimidinler altı atomdan oluşup tek halkalıyken, pürinler ise biri altı diğeri beş atomdan oluşan iki halkanın kaynaşmasından oluşmaktadır. Dört adet pürin ve dört adet pirimidin bazı mevcuttur.



**Şekil 1.4.** Pürin bazları

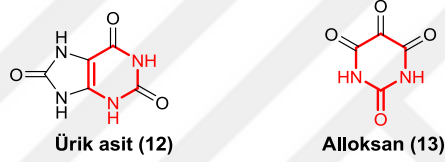
Sitozin (9) DNA ve RNA'nın yapısında, urasil (10) ise sadece RNA da bulunmaktadır. Timin normalde DNA'nın yapısında bulunmasına rağmen bazen urasil (10) gibi +RNA yapısına da katılmaktadır. Orotik asit (11) bileşiği ise nükleotit yapısına katılmazken pirimidinlerin sentezinde oluşmaktadır [2].



**Şekil 1.5.** Pirimidin bazları

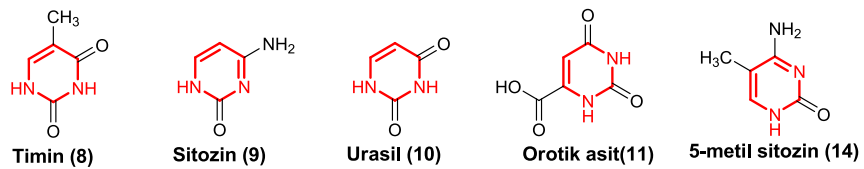
## 1.2. Pirimidinlerin Tarihçesi

Pürin türevi olan Ürik asit (**12**) 1776'lı yıllarda Scheele tarafından böbrek taşından ilk defa saf olarak izole edilmiştir. Ürik asitin metabolizmada parçalanması sonucu pirimidin bileşikleri elde edilmektedir. İlk pirimidin bileşiği olan Alloksan (**13**) Brugnatelli tarafından ürik asidin nitrik asit ile reaksiyonu sonucu 1818 yılında elde edilmiştir [3]. 1870'lerin başında Mischeer adlı bilim insanı, Kırım savaşında yaralananların bakımı sırasında bir hastaneden elde edilen bandajları incelemiştir. Bu inceleme sonucunda, büyük moleküllerin yapısında bulunan fosfor ve azot atomlarının her ikisini de içeren bir madde elde edilmiştir. Hücre çekirdeklerine benzediği için nüklei olarak isimlendirilmiştir [4-5].



Şekil 1.6. Ürikasit ve Alloksan molekülü

Pirimidinlerle ilgili sistematik çalışmalar Pinner adlı bilim adamı tarafından başlatılmıştır. Ki Pinner, pirimidin ismini bu halkaya veren ilk kişidir. Pirimidinin, benzen ve piridine yapısal benzerliğine ilk o dikkat çekmiştir. Bu nedenle düzgün altıgen şeklinde bir halka sistemi kendisi tarafından ifade edilmiştir. İlk pirimidin bileşikleri ise A. Kossel tarafından doğal kaynaklardan izole edilmiş, yapıları sentezlerle belirlenmiştir [6]. 1910 yılında Kossel nükleik maddeleri içeren protein üzerindeki çalışmasıyla ilaç alanında Nobel ödülü almıştır.



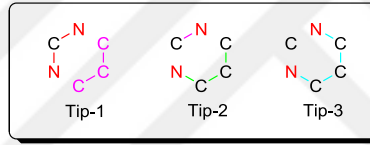
Şekil 1.7. Bazı pirimidin türevi bileşikler

Timin (**8**), 1893 yılında sığırların dalak veya timusundaki hidrolizattan izole edilmiştir ve 8 yıl sonra ancak sentetik olarak elde edilmiştir [7]. Sitozin (**9**), 1894 yılında buzağı timusunun hidrolizinden izole edilmiştir. Bu bileşiğin yapısı ise 1903 yılından sonra aydınlatılmıştır [8-9]. Urasil (**10**), 1900 yılında ringa balığının sperminin hidrolizinden

ilk defa elde edilmiştir. Kısa bir süre sonra sığır timusu veya dalağından elde edilmiştir. Yapısı ise 1901 yılında gerçekleştirilen bir sentezle ortaya çıkarılmıştır [10]. Orotik asit (**11**) bileşiği, 1905 yılında ilk sentezinden çok kısa bir süre sonra inek sütünün peynir altı suyundan elde edilmiştir. 1930 yılında ise doğal ve sentetik orotik asitin benzerliği doğrulanmış ve yapısı aydınlatılmıştır [11-12]. 5-Metil Sitozin (**14**) bileşiği 1901 yılında sentezlenmiş ve 1925 yılında tüberküloz basilinin hidrolizatından izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte 1950 yılında bunun yanlış olduğu ortaya çıkmış ve daha sonra timus, buğday tohumu ve diğer kaynakların deoksiribonükleotit kısımlarının hidroliziyle ancak izole edilebilmiştir [3, 13-14].

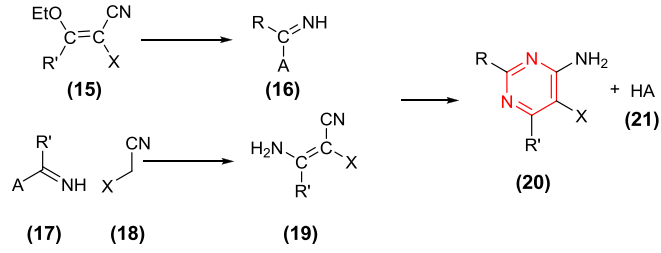
### 1.3. Pirimidin Sentezlerinin Mekanizmasına Genel Bakış

Pirimidin sentezleri, pirimidin çekirdeğinin oluşumuna göre 3 şekilde kategorize edilmektedir [15].



**Şekil 1.8.** Pirimidin Sentezlerinin Farklı Tip Mekanizmaları

En yaygın pirimidin sentezleri Tip-1'e ait olanlardır. Halkalaşma çoğunlukla amino, karbonil, karboksilik asit, karboksilik ester ve enol-eter grupları arasında hidrojen halojenür, su ya da alkol ayrılmasıyla yürüyen kondenzasyon reaksiyonları neticesinde gerçekleşmektedir (Şekil 1.8.). Bununla ilgili ilk kaydedilen örnek; fosforiklorür varlığında malonik asitle ürenin kondenzasyonu neticesinde elde edilen barbitürik asittir. Ayrıca üreyle malonik asitin sodyumalkoksit katalizli reaksiyonu da yaygın bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu prosesin uygulanması özellikle dialkilmalonikasitin esterleriyle barbitürat ilaçlarının hazırlanması amacıyla kullanılmaktadır. Tip-2'nin en yaygın varyasyonu elemine edilen gruplarla (EtO, OH, SH, NH<sub>2</sub>) birlikte Şekil 1.9. da verilmiştir [16-18].



**Şekil 1.9.** Pirimidin iskeletinin sentezi (Tip 2)

Pirimidinleri elde etmek için uygulanan Tip-3 reaksiyonları, 1,3-diaminin *N*-atomları arasında tek bir C atomunun eklenmesiyle gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.8.). Bu reaksiyonlarda  $\text{Et}_2\text{CO}_3$ , fosgen ya da aldehit gibi reaktifler kullanılmaktadır [19-20]. Pirimidin sentezleri için bahsedilen yöntemler birçok heterosiklik bileşiğin sentezine modern yaklaşımlar getirmiştir.

#### 1.4. Pirimidin Bileşiğinin Reaksiyonları

Pirimidin bileşiğinin reaksiyonları, azota katılma, karbondaki süstitüsyon, oksitleyicilerle reaksiyonlar, nükleofilik reaktiflerle reaksiyonlar ve hidrür ile hidrofilik yer değiştirme reaksiyonları olarak sınıflandırılmaktadır.

##### 1.4.1. Azota katılma reaksiyonları

Azota katılma reaksiyonları protonlama, alkilasyon ve oksidasyon reaksiyonları olarak sınıflandırılmıştır.

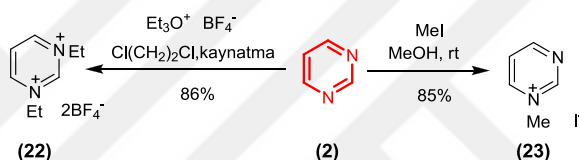
##### 1.4.1.1. Protonlama

Diazin yapısında olan piridazin, pirimidin ve pirazin bileşikleri tek halkalı yapılar ve piridine göre bazlık karakteri önemli ölçüde daha zayıftır. Bazlıktaki bu azalmanın nedeninin, ikinci azot atomundaki indüktif ve mezomerik etkinin sonucu oluşan kationların kararsızlaştırılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, ikincil etkenler sözü edilen diazin bileşiklerinin bazlık derecesini etkilemektedir. Piridazin bileşiğinde iki komşu azot atomundaki elektron çiftleri arasındaki itme nedeniyle protonlanmanın indüktif etkiden daha kolay gerçekleştiği düşünülmektedir. Pirazin yapısında ise protonlanmış ve nötr azot atomları arasındaki mezomerik etki kationları kararsızlaştırmaktadır. *N,N'*-Diprotonasyonu zordur ve çok güçlü asidik ortamlar gerektirmektedir. Diazin bileşiklerinde arasında, muhtemelen pozitif yüklü komşu iki atomun yan yana durmasından kaynaklanan yüksek enerji nedeniyle

piridazinden bir dikasyon oluşturmak diğerlerine göre daha zordur. Ancak pirimidin ve pirazinin çifte protonlanması daha kolaydır. Diazin bileşiklerinde sübstitentler indüktif ve mezomerik olarak bazlığa (ve de nükleofilliğe) etki etmektedir. Ancak sübstitüe diazinin iki azot atomundan hangisinin protonlandığından emin olmak önemlidir.

#### 1.4.1.2. Alkilasyon

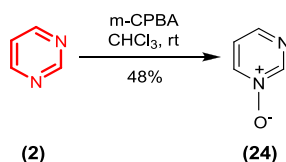
Diazinler, alkil halojenürlerle tekli kuaterner tuzlarını vermek üzere reaksiyona girmektedir (Şekil 1.10.). Dialkilasyon basit alkil halojenürlerle gerçekleşmezken, daha reaktif olan trialkiloksonyum tetrafloroboratlar kullanılarak diazinlerin hepsi di-kuaterner tuzlara dönüştürülmektedir [21-22].



Şekil 1.10. Diazinlerin alkilasyon reaksiyonu

#### 1.4.1.3. Oksidasyon

Üç sistemin tümü (piridazin, pirimidin ve pirazin bileşikleri) *N*-oksitleri (24) verecek şekilde perasitlerle reaksiyon vermektedir. Ancak pirimidinlerdeki asidik koşullara ürünün bağıl kararsızlığından dolayı dikkat edilmesi gerekmektedir. Pirazinler, *N,N'*-dioksitleri daha kolay oluştururken; piridazinler zorlu koşullar gerektirmektedir. Pirimidinler ise bazı örnekler dışında düşük verimle bu reaksiyonu vermektedir [23-24].



Şekil 1.11. Pirimidin bileşiğinin oksidasyon reaksiyonu

Sübstitüe azinlerin *N*-oksidasyonun regiokimyası alkilasyon gibi bazı etkenlerle kontrol edilmektedir. Örneğin 3-metilpiridazin bileşiği ana ürün olarak 1 pozisyonunda oksit ürünü vermektedir. Ortamın asitliği oksidasyonun regiokimyasını

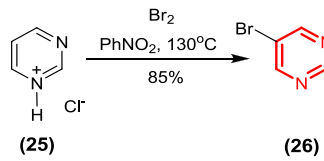
da etkilemektedir. Örneğin 3-siyanopiridazin perasetik asit ile birinci azot atomundan reaksiyon vermektedir. Ancak güçlü asidik koşullar altında birinci azotun protonik tuz olması durumunda oksidasyon bu tuza saldırarak şekilde ikinci azot atomunda gerçekleşmektedir [25].

#### 1.4.2. Karbondaki Sübstitüsyon üzerinden yürüyen reaksiyonlar

Piridinlerin elektrofilik sübstitüsyona karşı direncinde, olası üç yönelimin herhangi birinde ikinci bir azometin azotunun bu direnci arttırması mümkündür. Bir diazin veya basit alkil-diazin nitrasyonu ve sülfonasyonu bildirilmemiştir. Ancak bazı halojenasyonlar bilinmektedir. Her üç diazinde de bir halka azotu ile  $\alpha$ - veya  $\gamma$ - etkileşimine girmeyen ve bu nedenle piridindeki  $\beta$ - konumuna eşdeğer olan pirimidinin C-5 karbonunun tek konum olduğu bilinmektedir. Elektron sağlayan (aktive eden) sübstitent taşıyan diazinler daha kolay elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları vermektedir.

##### 1.4.2.1. Halojenleme

Pirimidinlerin halojenlenmesi klasik bir aromatik elektrofilik sübstitüsyona göre, bir katılma ve eliminasyon reaksiyonları içerdiği için hafif koşullar altında gerçekleşmektedir [26-27]. Şekil 1.12.'de görüldüğü gibi halojenleme sonucunda 5-bromopirimidin (26) bileşiği sentezlenmiştir.

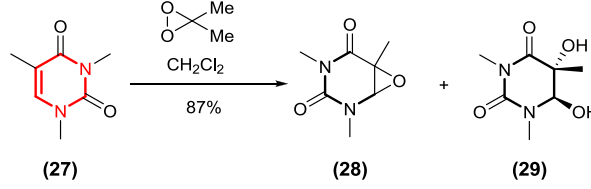


Şekil 1.12. Pirimidinlerin halojenlenmesi reaksiyonu

#### 1.4.3. Oksitleyicilerle reaksiyonlar

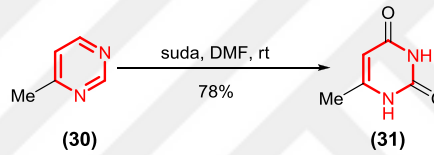
Diazinler halka karbonuna oksidatif saldırıya karşı genellikle dirençlidir. Ancak alkalik oksitleyici maddeler ilk nükleofilik katılma ile üretilen ara maddeler yüzünden bozunmaya neden olabilmektedir. Alkil sübstituentler ve kaynaşık aromatik halkalar heterosiklik halkaya bir şey olmadan karboksilik asit kalıntlarına yükseltgenebilmektedir. Pirimidinlere boş C2 ve C4 konumundan çeşitli bakteriler kullanılarak bir oksijen eklenebilmektedir. Dimetildioksiran reaktifi *N,N*-dialkillenmiş

urasili (27), 5,6-epoksitler aracılığıyla, bir pirimidin türevi olan 5,6-diollere dönüştürebilmektedir [28].



Şekil 1.13. Diazinlerin oksitleyicilerle reaksiyonları

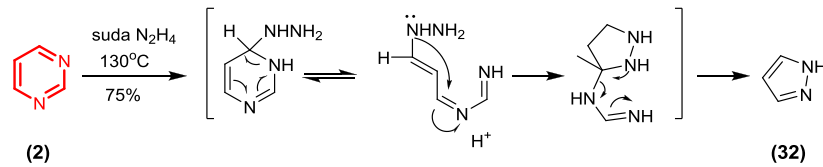
Şekil 1.14'deki reaksiyonda görüldüğü gibi 4-metilpirimidin (30) oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonla 6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (31) bileşiğine dönüştürülmektedir.



Şekil 1.14. 4-metilpirimidin bileşiğinin oksitlenmesi

#### 1.4.4. Nükleofilik Reaktiflerle Reaksiyonlar

Diazinler nükleofilik katılmaya çok yatkın olan yapılardır. Örneğin, pirimidin bileşiği ilk basamakta hidroksit eklenmesini içeren bir işlemle sulu alkali ile ısıtıldığında ayrışmaktadır. Sıcak hidrazinle reaksiyonu sonucu ise pirazollere (32) dönüşmektedir (Şekil 1.15.).



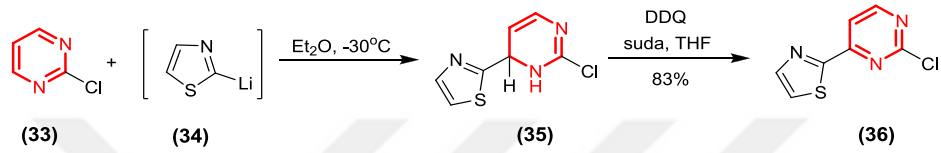
Şekil 1.15. Diazinlerin nükleofilik reaktiflerle reaksiyonları

#### 1.4.5. Hidrür İle Hidrofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

Hidrür ile hidrofilik yer değiştirme reaksiyonları alkilleme-arilleme ve aminasyon, reaksiyonları olarak sınıflandırılmıştır.

### 1.4.5.1. Alkilleme ve Arilleme

Diazinler potasyum permanganat veya 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon gibi reaktiflerle yükseltgenerek dihidro katılma ürünlerini vermektedir. Organolityumlarla reaksiyonlarda pirimidinler C4, piridazinler ise C3 konumundan reaksiyona girmektedir. Grignard reaktifleri ise piridazinlere C4 konumundan katılmaktadır. Klor veya metiltiyo sübstitentlerini taşıyan diazinlerde saldırı halojen veya metiltiyo bağlı karbondan gerçekleşmemektedir [29].



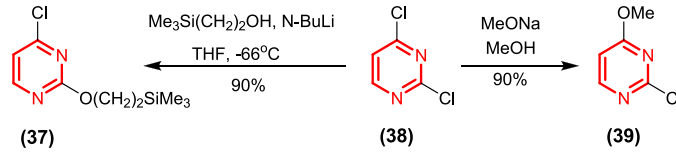
Şekil 1.16. 2-kloropirimidin (33) bileşiğinin grignard reaktifi üzerinden devam reaksiyonu

### 1.4.5.2. Aminasyon

Chichibabin reaksiyonu bazı durumlarda normal koşullar altında gerçekleşmektedir. Ancak bu yaklaşımı pirimidinleri baz alarak genellemek doğru değildir. Bu durum kısmen diazinlerin düşük aromatikliğinin bir sonucudur. Çünkü ilk katılmanın oldukça kolay olması, daha sonraki hidrür kaybını (yeniden aromatisasyon) zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte 4-aminopiridazin, 4-aminopirimidin ve 2 aminopiridazin yapıları yüksek verimle dihidro katılma ile potasyum permanganat vasıtasıyla elde edilebilmektedir [30-31].

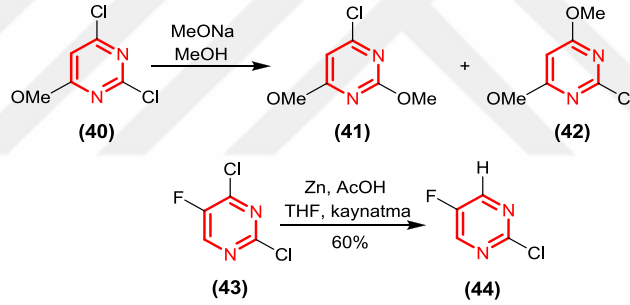
### 1.4.6. İyi Ayrılan Grupların Yer Değiştirmesiyle Nükleofilik Sübstitüsyon

5-halo-pirimidinlerin yanısıra bütün halo-diazinler; aminler, tiyolatlar ve malonat anyonları gibi yumuşak nükleofillerle kolayca reaksiyona girmektedir. Hatta 5-bromopirimidin bileşiği mikrodalgada ısıtılarak nükleofillerle reaksiyona sokulabilmektedir [32]. Urasilden kolayca elde edilen 2,4-dikloropirimidin (38) ortamda palladyum olması durumunda hidrojenle veya hidrojen iyodür ile muamelesi pirimidinin kendisini vermektedir. 2- ve 4- halo-pirimidinler arasındaki reaktivite farkı bağıl olarak küçüktür. 2,4-dikloropirimidin (önemli bir sentetik ara ürün) nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarındaki seçiciliği de ayrıca önemlidir (Şekil 1.17.) [33-34].



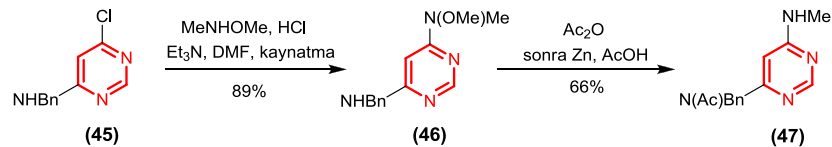
**Şekil 1.17.** 2,4-dikloropirimidin bileşiğinin nükleofilik sübtütüsyon reaksiyonu

4-klorosübtütient yapısı için metanol içerisinde sodyum metoksit ile reaksiyon yüksek ölçüde seçicidir. Buna karşılık 2-kloro sübtütient için lityum 2-(trimetilsilil)etoksit eşit derecede seçicidir. 4-kloro pozisyonu 2-kloro pozisyonuna göre daha uygun koşullarda yerdeğiştirme reaksiyonu vermektedir (Şekil 1.18.). Apolar çözücü ortamında bütül lityum varlığında C-2 pozisyonundaki yer değiştirme reaksiyonu daha güçlüdür. Asidik şartlar altında, yaklaşık olarak 1:1 oranında karışım oluşmaktadır. Diğer nükleofillerle seçicilik nükleofilin yapısı ve reaksiyon şartlarına bağlıdır [35-36].



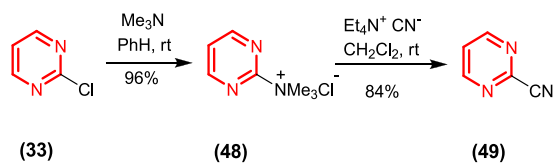
**Şekil 1.18.** Pirimidin türevi bileşiklerin nükleofilik sübtütüsyon reaksiyonu

Nükleofilik sübtütüsyon reaksiyonlarında halka üzerinde elektron veren sübtütientler ile halo pirimidinler daha az reaktivite göstermektedir. Bu durum, amin oluşturmak için hidrojenolizasyonu takip eden oldukça nükleofilik O,N-dimetilhidroksilamin reaktifinin kullanılmasıyla bertaraf edilmektedir (Şekil 1.19.) [37].



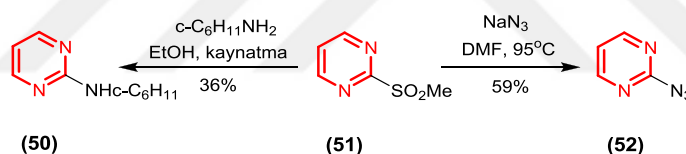
**Şekil 1.19.** O, N-dimetilhidroksilaminin kullanıldığı nükleofilik sübtütüsyon reaksiyonu

Piridin ve pürin kimyasında tersiyer aminler ile halojenlerin yer değiştirmesi reaksiyonu sık kullanılan bir yöntemdir (Şekil 1.20.). Ara basamakta oluşan tuz (48), daha iyi ayrılan gruplar olduğunda nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonunu kolay bir şekilde vermektedir [38].



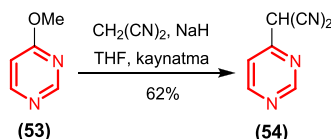
**Şekil 1.20.** 2-kloropirimidin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu

Alkilsülfonil grupları genellikle klor atomunda daha iyi ve bütün diazinler içinde en iyi ayrılan gruplar olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1.21.). Örnek verecek olursak 3-metansülfonilpiridazin, 3-kloropiridazinden 90 kez daha hızlıdır. Sülfonat bileşikleri, sülfonların molekül içi klor atomunun yer değiştirmesi reaksiyonunda katalizör olarak kullanılabilir [39].



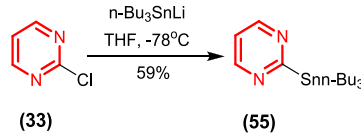
**Şekil 1.21.** Alkilsülfonil grupları içeren pirimidin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu

Hatta metoksi grupları karbanyonlarla yer değiştirmektedir [40]. 4-metoksipirimidin (53) bileşiminin malonnitril ve sodyumhidrür reaktiflerinin kullanılması ile 2-(pirimidin-4-il)-malononitril (54) bileşimine dönüştürülmesi buna örnek olarak verilmiştir (Şekil 1.22.).



**Şekil 1.22.** Metoksi grubu içeren pirimidin bileşiklerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu

Şekil 1.23.'te görüldüğü gibi 2-kloropirimidin (**33**) bileşiğinin  $n\text{-Bu}_3\text{SnLi}$  reaktifi ile kalay atomu içeren organometalik bileşiklere dönüştürülmesi düşük sıcaklıkta molekül içi nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları ile hazırlanmaktadır [41].



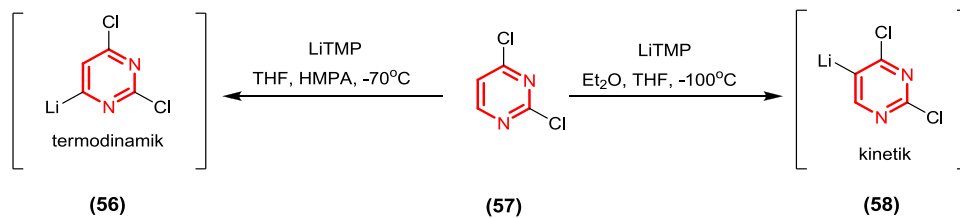
**Şekil 1.23.** Kalay atomu içeren bileşiklerin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu ile sentezi

#### 1.4.7. C-Metalize Diazinlerin Reaksiyonları

C-Metalize Diazinlerin Reaksiyonları; direk halkaya (C-H) metal bağlanması reaksiyonları ve Metal-Halojen Değişimi Reaksiyonları olarak sınıflandırılmıştır.

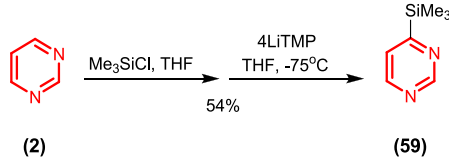
##### 1.4.7.1. Direk halkaya (C-H) metal bağlanması

Diazin bileşikleri; tüm halka pozisyonlarında  $164^\circ\text{C}$  sıcaklıkta  $\text{MeONa/MeOD}$  ile H/D değişimini kolay gerçekleştirmektedir. Pirimidinde bu değişime izin veren geçiş halindeki karbanyon yapısından dolayı değişim daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu durum muhtemelen ikinci azot atomu tarafından indüktif olarak elektronların çekilmesinden kaynaklanmaktadır. Diazinler ayrıca azot atomuna komşu (pirimidinler için C4 pozisyonunda) C atomunda, nükleofilik olmayan lityumtetrametilpiperidit ( $\text{LiTMP}$ ) reaktifi kullanılarak lityumlanmaktadır (Şekil 1.24.). Bu elde edilen hetero aril lityum bileşikleri kararsızdır. Hatta bazı durumlarda yüksek sıcaklıklarda bir termodinamik anyon formuna dönüşebilmektedir [42-43].



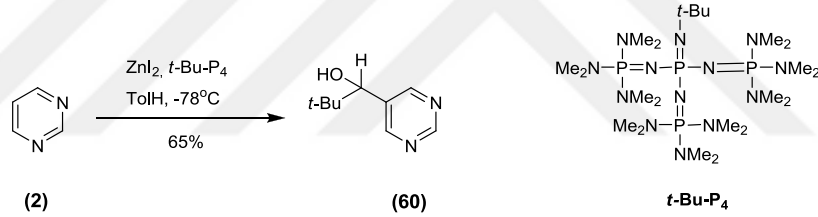
**Şekil 1.24.** Pirimidin türevi bileşiğın lityumtetrametilpiperidit ( $\text{LiTMP}$ ) ile olan reaksiyonu

Elde edilen ürünlerin ortalama verimleri ya çok kısa süreler için (piridazin ve pirazin) geçerlidir. Ya da elektrofilin eklenmesinden önce yarı ara ürün olarak elde edilmektedir (Şekil 1.25.) [44].



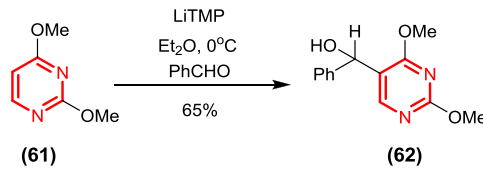
**Şekil 1.25.** 4-(trimetilsilil)pirimidin bileşiğinin sentezi

Pirimidin (2) bileşiğinin  $-78^\circ\text{C}$ 'de,  $\text{ZnI}_2$  ve  $t\text{-Bu-P}_4$  reaktifi kullanılarak 2,2-dimetil-1-(pirimidin-5-il)propan-1-ol (60) bileşiğine dönüştürülmesi direkt çinkolama reaksiyonu üzerinden gitmektedir (Şekil 1.26.) [45].



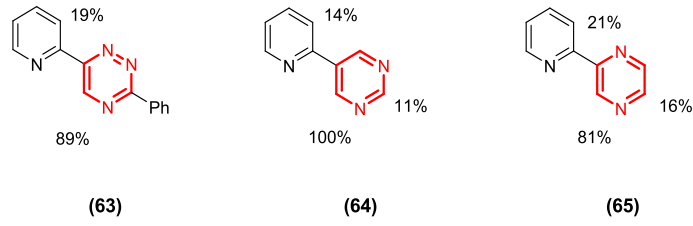
**Şekil 1.26.** 2,2-dimetil-1-(pirimidin-5-il)propan-1-ol bileşiğinin sentezi

Diazinlerin yönlendirici gruplar varlığında (metoksi, metiltiyo, kloro, floro, iyodo ve çeşitli karboksamitler) lityumlanma reaksiyonları kolaydır ve bu türevler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yönlendirici grup olarak tiyokarboksamit bir orto- direkt yönlendirici grup değildir [46-47].



**Şekil 1.27.** (2,4-dimetoksipirimidin-5-il)(fenil)metanol

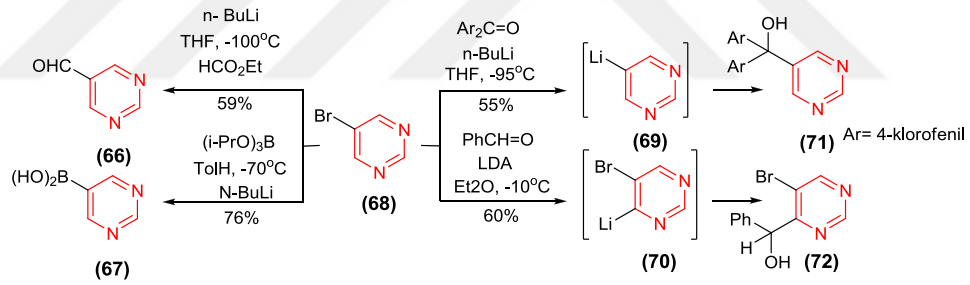
Süstitüe diazin bileşiklerinin pozisyonel lityumlama çalışmaları yönlendiricidir. Bu çalışmalar  $-78^\circ\text{C}$  de lityumtetrametilpiperidit reaktifinin aşırısıyla gerçekleştirilmektedir [48].



Şekil 1.28. Süstitüe diazinlerin pozisyonel lityumlama çalışmaları

#### 1.4.7.2. Metal-Halojen Değişimi

Lityodiazinler alkil lityum reaktifıyla halojen değişimi vasıtasıyla elde edilmektedir. Ancak çok düşük sıcaklıklarda halkaya nükleofilik katılmayı engellemek için de kullanılmaktadır. 5-bromopirimidin (68) LDA kullanılarak C-4 pozisyonunda lityumlanması ya da alternatif olarak n-bütillityum kullanılarak değişimin sağlanması örnek olarak verilmiştir (Şekil 1.29.). Ancak bazı durumlarda bu reaksiyonlar lityumlama yapılmadan önce bir elektrofil eklemek suretiyle de yapılabilmektedir [49].



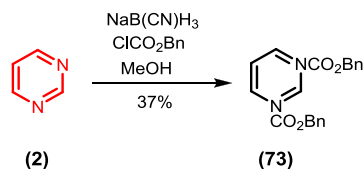
Şekil 1.29. 5-bromopirimidin LDA kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonları

Lityopirimidinler çinko klorürle değişim yapmak suretiyle, palladyum katalizli kapling reaksiyonlarında çok daha kararlı çinko bileşiklerine dönüştürülmektedir. 0°C de, hatta bazı durumlarda oda sıcaklığında kullanılan ve hazırlanan diazingirnard reaktifleri *i*-propilmagnezyumklorür kullanarak halojen değişimi reaksiyonlarıyla elde edilmektedir [50].

#### 1.4.8. İndirgeyici Reaktiflerle Reaksiyonlar

Diazinler, düşük aromatikliklerinden dolayı piridinlerden daha kolay bir şekilde indirgenmektedir. Pirazin ve piridazinler sıcak etanolde sodyumla heksahidro türevlerine indirgenmektedir. Bu koşullar altında piridazinler N-N bağının indirgeyici

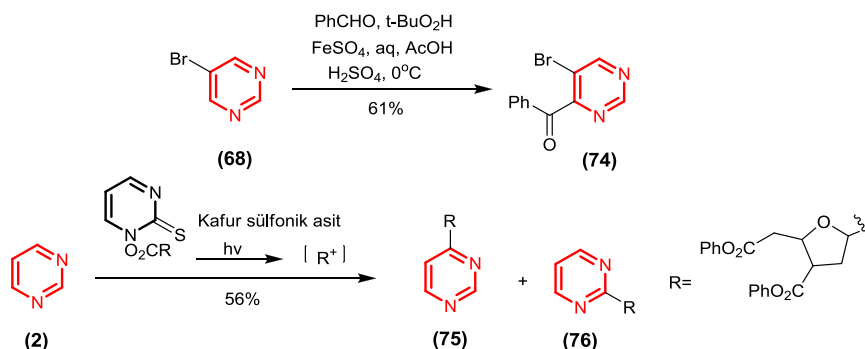
bölünme özelliği göstermesi eğilimine yol açmaktadır. Şekil 1.30.'da pirimidin (2) bileşiğinin borhidrür türevi olan bir indirgeyici reaktifle olan reaksiyonu verilmiştir [51-52].



Şekil 1.30. Diazinlerin indirgeyici reaktiflerle reaksiyonları

#### 1.4.9. Radikallerle Reaksiyonlar

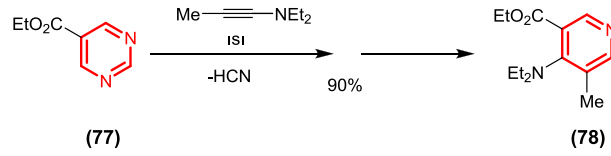
Nükleofilik radikaller Minisci koşulları altında diazinlere kolay bir şekilde katılmaktadır. Pirimidine katılmalar C-4 pozisyonuna karşı C-2'de sık sık düşük seçicilik göstermektedir. Ancak 5-bromopirimidinde (68) seçici olarak gerçekleşen Minisci reaksiyonu vasıtasıyla 4-benzoil türevlerinin sentezi büyük oranda gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.31.). Piridazinlerde ise benzer reaksiyonlar C-4 için düşük seçicilik gösterirken, C-3 pozisyonunda hiç gerçekleşmemektedir. Pirazin bileşikleri ise yalnız tek bir pozisyonda yer değiştirme reaksiyonu vermektedir [53].



Şekil 1.31. Diazin bileşiklerinin radikallerle reaksiyonları

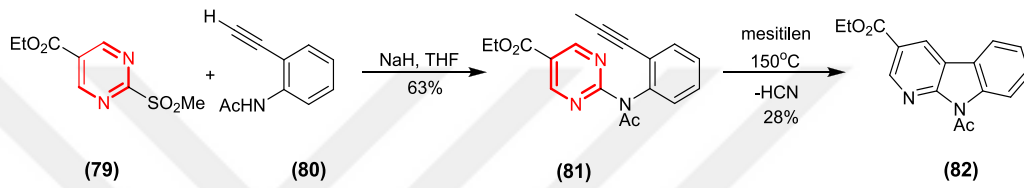
#### 1.4.10. Elektrosiklik Reaksiyonlar

Diazinler, Ters Elektron Talebi Diels-Alder (IEDDA) adlı reaksiyonu dienofillerle vermektedir. İnamoleküler reaksiyonlar çok kolay bir şekilde meydana gelmektedir. Bunun için herhangi bir aktive edici süstitüent varlığına ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu reaksiyonda ürünler elde edilirken çoğunlukla azot ya da hidrojen siyanür kaybı gerçekleşmektedir (Şekil 1.32.) [54].



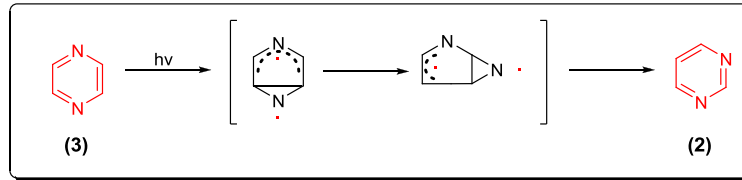
**Şekil 1.32.** Pirimidin türevi bileşiğin elektrosiklik reaksiyonu

Şekil 1.33.'de görüldüğü gibi Etil 2-(metilsülfonil)pirimidin-5-karboksilat (**79**) bileşiği ile *N*-(2-etinillfenil)asetamin (**80**) reaksiyonu sonucu elde edilen indol bileşiği pirimidinlerin elektrosiklik reaksiyonuna örnek olarak verilmiştir.



**Şekil 1.33.** Etil 2-(metilsülfonil)pirimidin-5-karboksilat bileşiğin elektrosiklik reaksiyonu

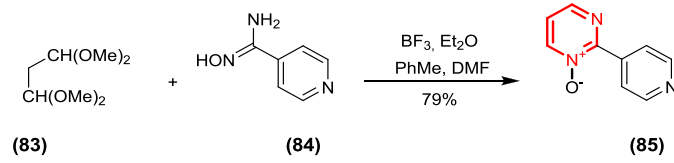
Pirazin gaz fazında UV ışınına maruz bırakıldığında pirimidine izomerleşir [55]. Şekil 1.34.'te pirazinin pirimidine dönüşüm reaksiyonu verilmiştir.



**Şekil 1.34.** Pirazinin UV altındaki reaksiyonu

#### 1.4.11. Diazin *N*-Oksitler

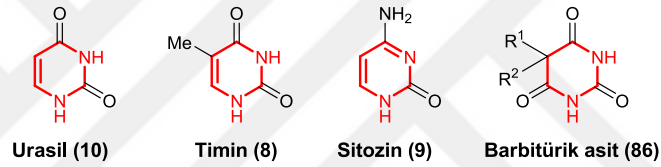
Piridazin ve pirazin *N*-oksitler oksidasyon reaksiyonlarıyla kolay bir şekilde hazırlanırken pirimidin *N*-oksitlerin bu şekilde elde edilmesi çok zordur. Pirimidin *N*-oksitler ancak halka oluşumunu takip eden bir sentezle uygun koşullarda elde edilmektedir [56].



**Şekil 1.35.** Diazin *N*-Oksitlerin sentez reaksiyonu

#### 1.4.12. Oksi Diazinler

Nükleik asitlerin bileşeni olan ve doğal olarak meydana gelen diazinlerden urasil (**10**), timin (**8**) ve sitozin (**9**) çok önemli yapılardır. Barbitürik asit (**86**) bu tür bileşiklere örnek olarak verilecek önemli yapılardan birisidir. Sonuç olarak sentetik kimya alanında çalışan bilim insanları ilaç özellikleri nedeniyle bu bileşiklerin sentezlerine fazlasıyla ilgi duymuştur [57].



**Şekil 1.36.** Pirimidin türevi olan bazı oksi diazin bileşikleri

##### 1.4.12.1. Oksi Diazinlerin Yapısı

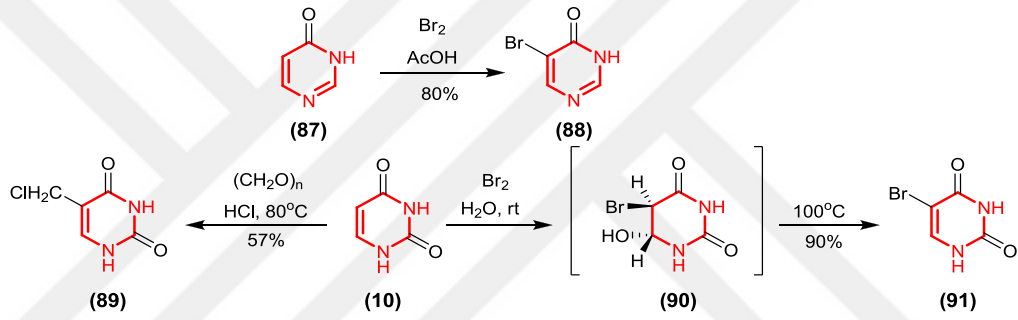
3-hidroksipiridin analogu olan 5-hidroksipirimidin dışında tüm diazinler ağırlıklı olarak karbonil tautomerleri şeklinde bulunmaktadır. Bundan dolayı bu bileşikler diazinonlar olarak adlandırılmaktadır. Dioksidiazinler bazı durumlarda daha komplike yapılarda bulunmaktadır. Bu durum oksijen atomlarının azot atomlarına göre olan pozisyonlarına göre değişmektedir. Ayrıca pirimidin türevi olan urasil bileşiği dion yapısında bulunmaktadır. Bu bileşiğin reaksiyonlarının çoğu bu temelde ilerlemektedir. Barbitürik asit bileşiği ise bir trikarbonil olarak tautomerik formda bulunmaktadır [58].

##### 1.4.12.2. Oksi Diazinlerin Reaksiyonları

Bir çok sentez reaksiyonu karbonil bileşiklerinde halo ya da alkoksi-diazinlerden yararlanmak suretiyle gerçekleşmektedir. Bu durum dayanıklılığı kolaylaştırırken, hidroliz basamağında karbonil grubuna dönüşüm ile reaksiyon sonlanmaktadır.

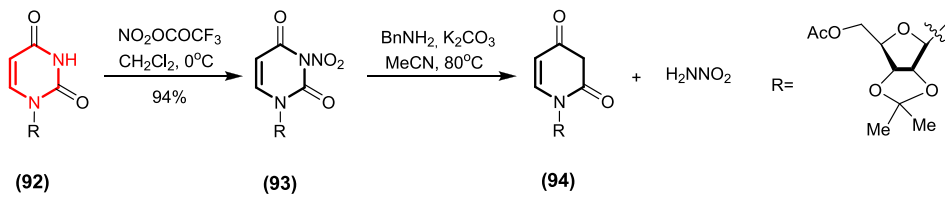
#### 1.4.12.2.1. Elektrophilik Reaktiflerle Reaksiyonlar

İki halka azotunun deaktivasyon etkisi tek bir oksijen substitüenti tarafından gerçekleştirilememektedir. 3-piridazinon bileşiği azotlanma ve halojenlenme potansiyeline sahip değildir. Ancak 2-pirimidinon bileşiği azotlanabilmektedir. Pirazinonların elektrophilik substitüsyonlara karşı çok reaktif olduğu bilinmektedir. Fenolik bir diazin olan 5-hidroksipirimidin seyreltik asitte kararsızdır ve hiçbir elektrophilik substitüsyon reaksiyonu şu ana kadar bildirilmemiştir [59-60]. Urasil (10) bileşiği, halojenasyon, fenilsülfonilasyon, merkürasyon, nitrolama, hidroksi ve klorometilasyon gibi C atomunda elektrophilik substitüsyon reaksiyonlarına büyük oranda izin vermektedir (Şekil 1.37.).



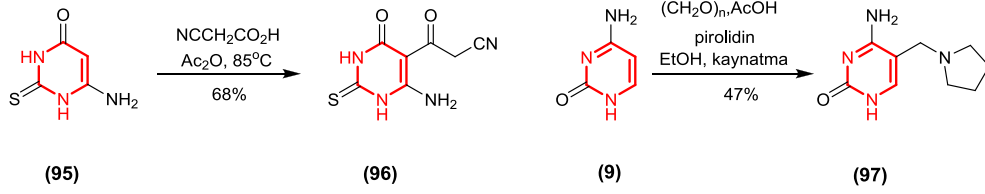
Şekil 1.37. Pirimidin türevi bileşiklerin elektrophilik reaktiflerle olan reaksiyonları

Urasil türevleri C-5 pozisyonunda nitratlanabilmektedir. N-3 pozisyonundaki nitrasyonda gerçekleştirilmiştir. N-3 pozisyonundaki nitro bileşikler aminlerle ANRORC mekanizması vasıtasıyla reaksiyon vermektedir (Şekil 1.38) [61].



Şekil 1.38. Urasil türevlerinin elektrophilik reaktiflerle olan reaksiyonu

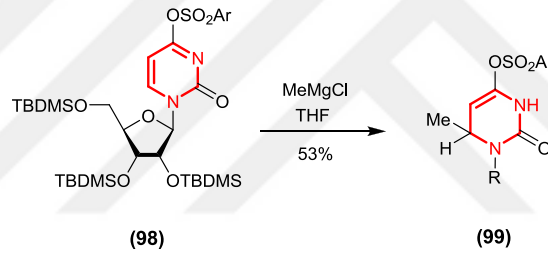
Şekil 1.39.'da verilen reaksiyonda görüldüğü gibi oksijen ve amino substitüentlerinin her ikisinin de varlığı karbon elektrophilleriyle substitüsyona rahat bir şekilde izin vermektedir [62].



**Şekil 1.39.** Pirimidin türevlerinin karbon elektrofilleriyle süstitüsyon reaksiyonu

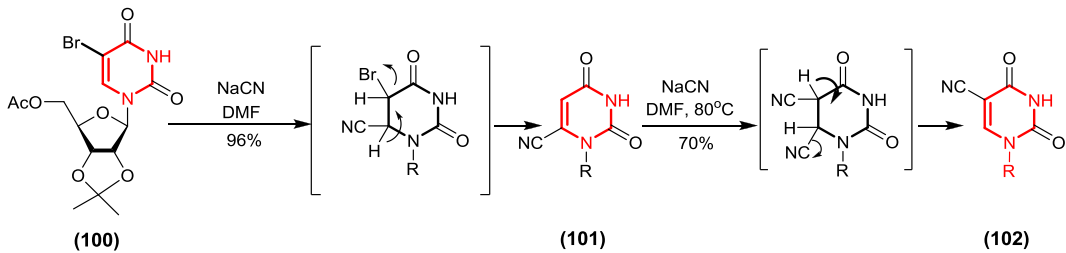
#### 1.4.12.2.2. Nükleofilik reaktiflerle reaksiyonlar

Diazinonlar bir karbonil grubuna saldırıdan ziyade Michael tipi katılmalar vasıtasıyla meydana gelen ve nükleofilik saldırılara karşı oldukça duyarlı olan maddelerdir (Şekil 1.40.). Grignard reaktifleri dihidro bileşiklerini vermek için ortama eklenmektedir. Böylece iyi ayrılan gruplar ile yer değiştirme olayı kolay bir şekilde gerçekleşmektedir [63].



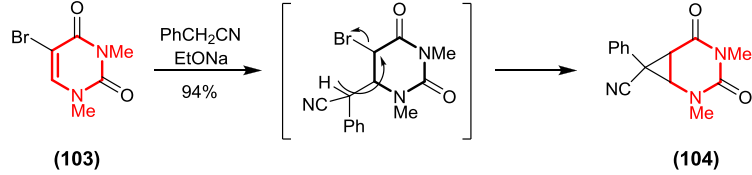
**Şekil 1.40.** Diazinonların nükleofilik reaktiflerle reaksiyonları

5-bromoüridinle sodyum siyanürün reaksiyonu oda koşullarında gerçekleşmektedir (Şekil 1.41.). Ilımlı koşullar altında bromun  $\beta$ -eliminasyonunu takip eden bir Michael katılması yoluyla reaksiyon izlenmektedir. Ancak yüksek sıcaklıklarda izomer dönüşümü ile bromun direk yer değiştirmesi gerçekleşmektedir. Yüksek sıcaklık ürünleri ise başka bir Michael katılması reaksiyonu ile izomerizasyon yoluyla elde edilmektedir.



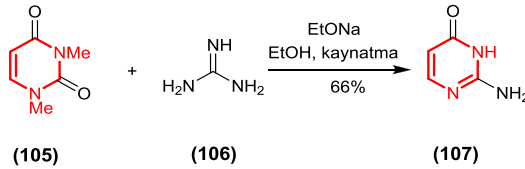
**Şekil 1.41.** Koruyucu 5-bromoüridinle siyanitin reaksiyonu

Şekil 1.42.'de görüldüğü gibi pirimidin türevi bileşiğin fenilasetonitrilin anyonuyla gerçekleştirilen reaksiyonunda, katılma bir siklopropan içeren ürünün elde edilmesi ile sonuçlanmaktadır [64].



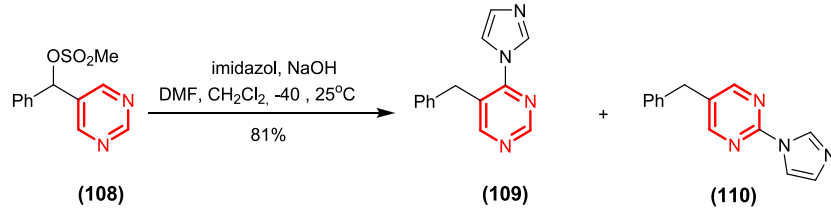
**Şekil 1.42.** Pirimidin türevi bileşiğin fenilasetonitrilin anyonuyla olan reaksiyonu

Aminler tarafından 5-halo-urasilin ipso süstitüsüyonu bakır kataliz altında iyotla gerçekleştirilmektedir. Bu reaksiyonda ultraviyole ışınlama vasıtasıyla bromlu ürünler elde edilmiştir [65]. 1,3-dimetilurasil (105) bileşiğinin *N,N'*-dimetilüre (106) ve formilasetikasitin disodyum tuzu karışımında dönüşümü, C-6 pozisyonunda hidroksit eklenmesiyle başlamaktadır. Urasil için nükleofile katılma eğilimi üre ya da guanidinler gibi ikili nükleofillerle gerçekleştirilen reaksiyonlar neticesinde yapılmaktadır (Şekil 1.43.) [66].



**Şekil 1.43.** 1,3-dimetilpirimidin-2,4(*1H,3H*)-dion'un guanidinle reaksiyonu

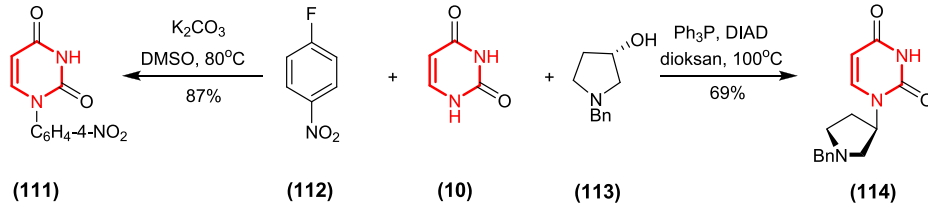
Pirimidin türevi bileşiğin 2 ve 4 süstitüe hidrojen ürünleri, fenil pirimidin-5-il karbinol mesilatla imidazolün sodyum tuzu reaksiyonu neticesinde elde edilmiştir (Şekil 1.44.). Benzer sonuçlar pirol ve indolün sodyum tuzlarıyla da aynı neticeyi vermektedir. Ancak aminler gibi başka nükleofiller kullanıldığında karışık kompleks ürünler de elde edilmiştir [67].



**Şekil 1.44.** Fenil(pirimidin-5-il)metil metansülfonat'ın bazik ortamda imidazolle reaksiyonu

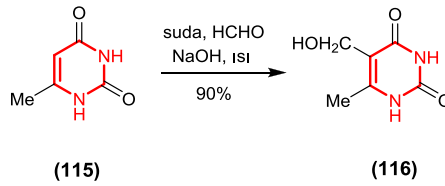
### 1.4.12.2.3. *N*-Hidrojenin Deprotonasyonu ve Azot Atomu Üzerindeki Diğer Reaksiyonlar

Oksi-diazin bileşiklerinde ılımlı koşullar altında, azot atomunda meydana gelen alkilasyon, faz-transfer metotları ile kolay bir şekilde deprotonlanma gerçekleşmektedir [68]. Urasilin *N*-arilasyonu (111), 1-floro-4-nitrobenzen (112) için Şekil 1.45.'te görüldüğü gibi gerçekleşmektedir [69]. 3-Piridazinonlar faz-transfer koşulları altında *N*-2 pozisyonu üzerinden alkilenebilmektedir [70]. Ayrıca urasilin alkilasyonunun regiokimyasını kontrol etmek zordur. Urasil bileşiği Mitsunobu reaksiyonu ile katılma vermek için yeterli derecede asidiktir [71].



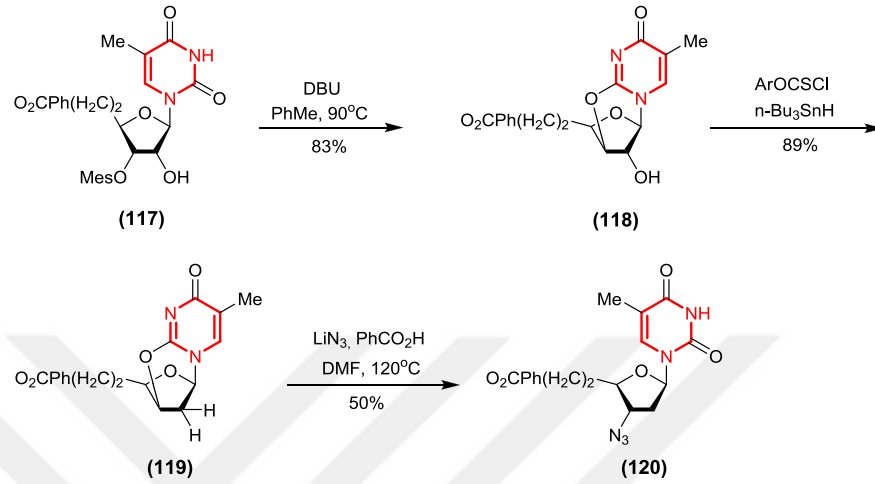
**Şekil 1.45.** Urasilin alkilasyonunun regiokimyasına yönelik bir reaksiyon

Şekil 1.46.'da görüldüğü gibi, karbon süstitüsü formaldehit bileşiği ile 6-metilurasilin (115) reaksiyonunda olduğu gibi delokalize *N*-anyonları vasıtasıyla bazı durumlarda yapılabilmektedir [72].



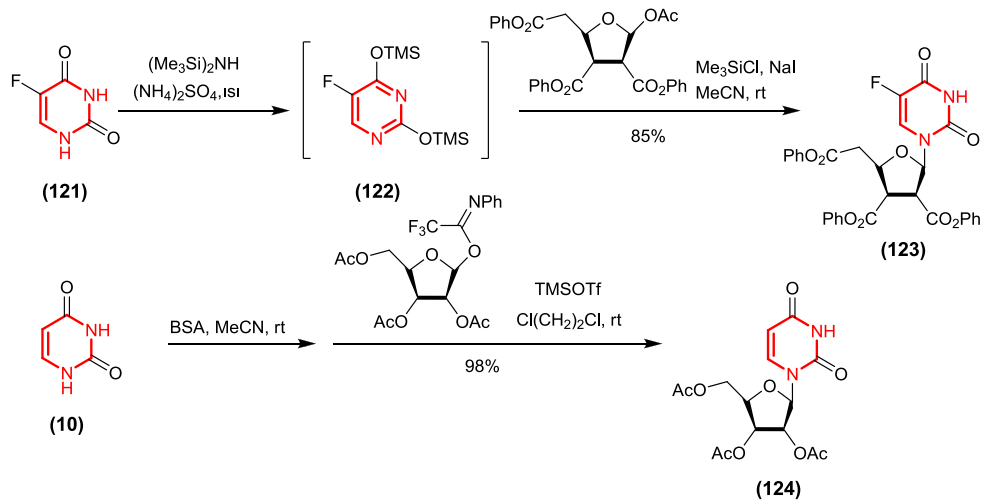
**Şekil 1.46.** 6-metilurasilin formaldehitle reaksiyonu

Pirimidin türevinin alkilasyonu mümkündür ve özellikle molekül içi reaksiyonların meydana geldiği ribozitlerde bu olay önemlidir (Şekil 1.47). Bu reaksiyon şeker kalıntısında süstitüsyonun sterokimyasını kontrol etmek için kullanılmaktadır [73].



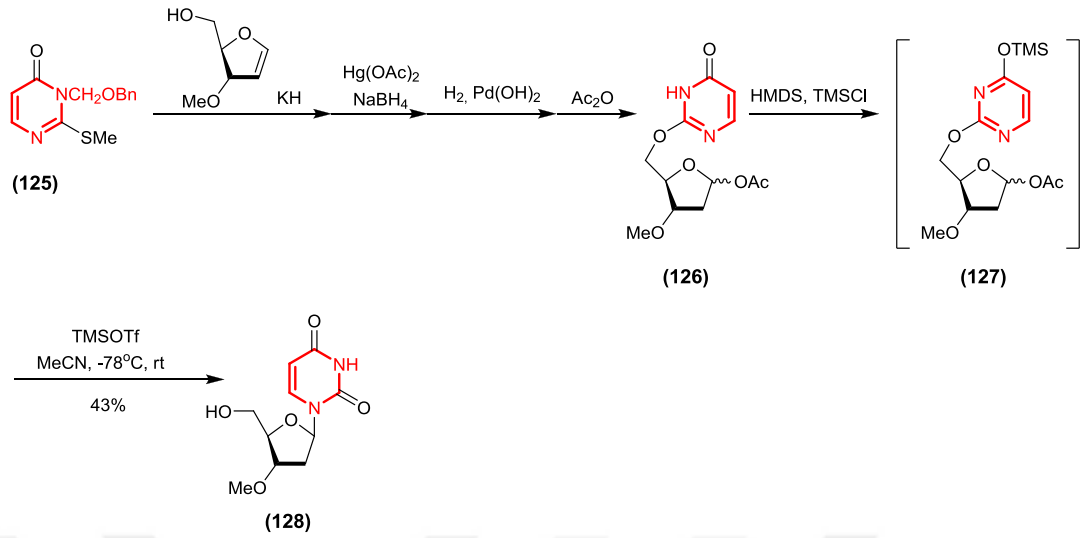
Şekil 1.47. Ribozitlerde molekül içi reaksiyonlar

Şekil 1.48.'de görüldüğü gibi Urasil türevi bileşiğin silisyumlu türevlerinin *N*-alkilasyonu, glikoziltrifloro-asetimidatlar da olduğu gibi, urasilin ribolizasyonu için önemli bir metottur [74].



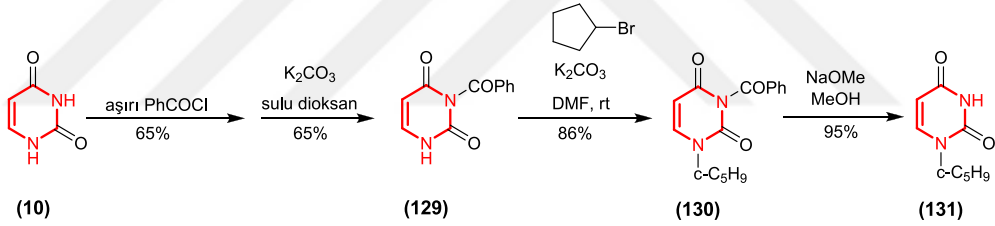
Şekil 1.48. Urasil ve türevlerinin ribolizasyonu

Urasil ve diğer pirimidin bazlarının stereospesifik ribolizasyonu şekerin 5-hidroksimetil süstitüentine eklenmesiyle gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.49.) [75].



**Şekil 1.49.** Pirimidin türevi bileşiğin stereospesifik ribolizasyonu

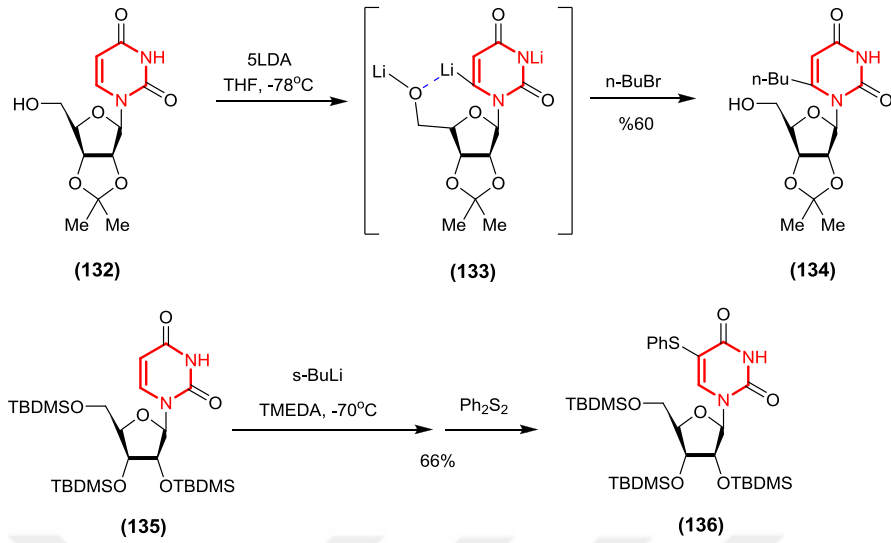
Urasilin N-1 pozisyonunda seçici alkilasyonu, 3-benzoil türevlerinin alkilasyonu yoluyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.50.) [76].



**Şekil 1.50.** N-1 pozisyonunda urasilin seçici alkilasyonu

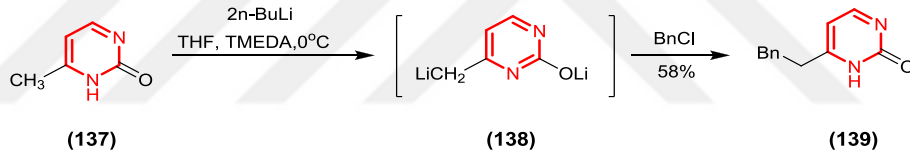
#### 1.4.12.2.4. C-Metal Diazinonların Reaksiyonları

Üridin türevlerinin C-Lityumlanması C-5 ve C-6 pozisyonlarında fonksiyonel grupların oluşması için bir araç olarak çoğu zaman kullanılmıştır [77].



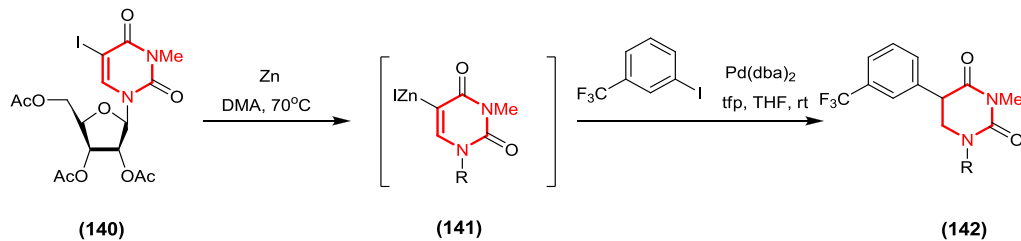
**Şekil 1.51.** Üridin türevlerinin C-Lityumlaması

Şekil 1.52.'de görüldüğü gibi NH pozisyonunun koruması 6-metilpirimidin-2-on'un (137) yan zincir metallasyonu için gerekli değildir [78].



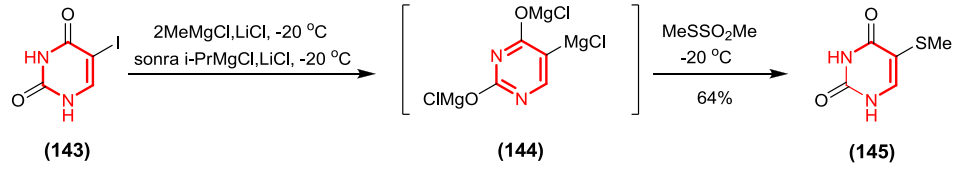
**Şekil 1.52.** 6-metilpirimidin-2-on'un yan zincir metallasyonu

Urasilin çinko türevleri, çinko tozuyla uygun halojenür reaksiyonu sonucunda direkt olarak hazırlanmaktadır (Şekil 1.53.). Bu bileşikler sınırlı sayıda elektrofillerle reaksiyon verirken, özellikle de palladyum katalizli kapling reaksiyonlarında oldukça faydalıdır [79].



**Şekil 1.53.** Urasil türevi bileşiğin palladyum katalizli kapling reaksiyonları

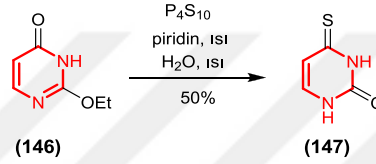
Şekil 1.54.'te görüldüğü gibi halojen-magnezyum değişimi, N-hidrojen gruplarını maskeleymeden 5- ya da 6-iyodourasillerle (143) gerçekleştirilmektedir [80].



Şekil 1.54. İyodourasil bileşiklerinde halojen-magnezyum değişimi

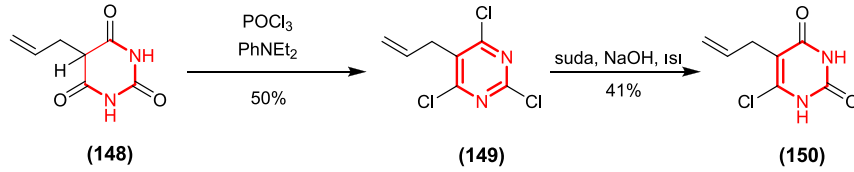
#### 1.4.12.2.5. Oksijenin Yer Değiştirmesi

Oksidiazin bileşiklerinde oksijen atomu halojen atomuna dönüştürülebilmektedir. Bu reaksiyonlarda  $\text{P}_4\text{S}_{10}$ ,  $\text{POCl}_3$  gibi reaktifler kullanılmaktadır [81].



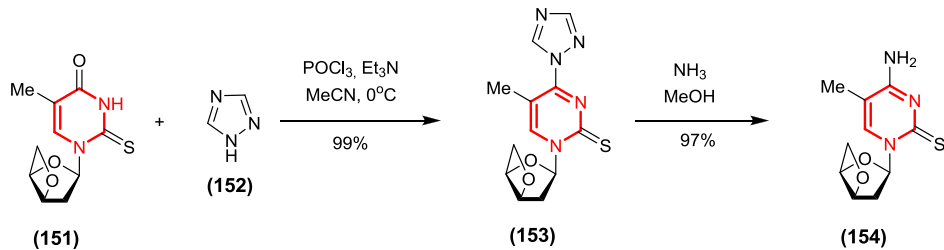
Şekil 1.55. Oksidiazin bileşiğinin  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  reaktifiyle olan reaksiyonu

5-allilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (148) bileşiğinin ilk basamakta  $\text{POCl}_3$  reaktifi ile ikinci basamakta ise bazik ortamda gerçekleştirilen reaksiyonunda 5-allil-6-kloropirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (150) bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.56.).



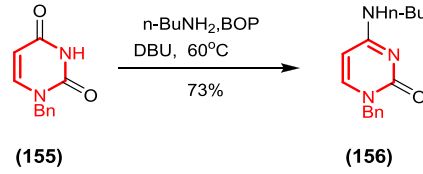
Şekil 1.56. Oksidiazin bileşiğinin  $\text{POCl}_3$  reaktifiyle olan reaksiyonu

Diazinon türevleri izole bir halojen türevinin aracılığı olmadan 1,2,4-triazollerin (152) kullanılması suretiyle aminodiazinlere dönüştürülebilmektedir [82].

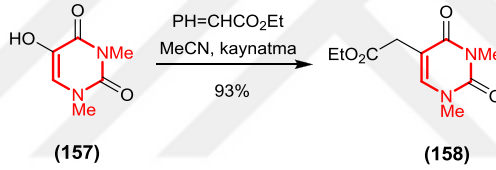


Şekil 1.57. Diazinonların aminodiazinlere dönüştürülme reaksiyonu

Pirimidin türevi olan 1-sübstitüe urasillerin aminlerle reaksiyonu (Şekil 1.58.), BOP (Benzotriazol-1-iloksi)tris(dimetilamino)fosfonyum hekzaflorofosfat) ve DBU (1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en) varlığında oksijen atomu ile yer değiştirme reaksiyonu şeklinde gerçekleşmektedir [83].

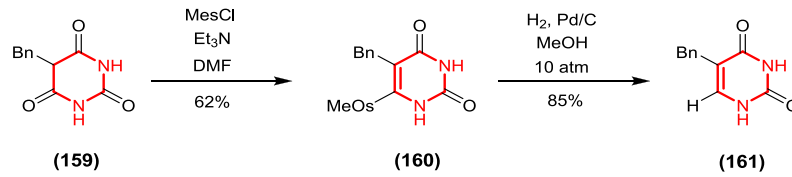


Şekil 1.58. 1-sübstitüe urasil bileşiğinde oksijen atomunun yer değiştirme reaksiyonu Hidroksipirimidin-2,4-dionlar (157) wittig kondenzasyonu ile reaksiyon vermektedir (Şekil 1.59.). Bu reaksiyon sonucunda hidroksi grubunun alkil grubu ile yer değiştirmesi gerçekleşmekte ve yine bir pirimidin türevi oluşmaktadır [84-85].



Şekil 1.59. Hidroksipirimidin-2,4-dionların wittig kondenzasyonu

Şekil 1.60.'da görüldüğü gibi Barbitürük asit türevi bileşiğin Urasil türevlerine dönüştürülmesi oksijenin yer değiştirme reaksiyonlarına örnek olarak verilmiştir.

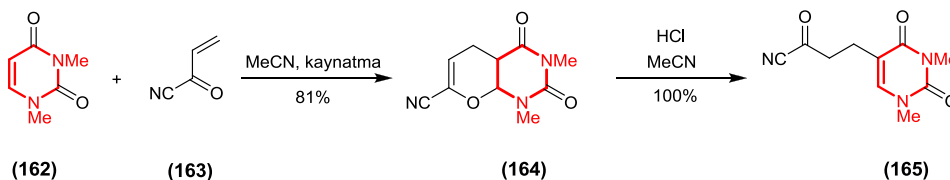


Şekil 1.60. Barbitürük asit türevi bileşiğin urasil türevlerine dönüştürülmesi

#### 1.4.12.2.6. Elektrosiklik Reaksiyonlar

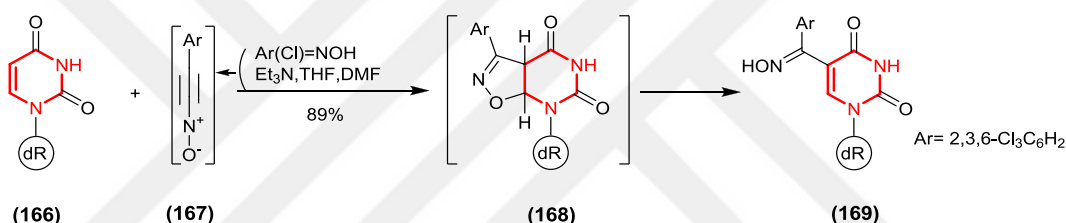
Bir pirimidin 2,4-dion (162) bileşiğiyle akriloilsiyanyür (163) reaktifinin siklokatalma reaksiyonu sonucunda, pirimidin halkasına bitişik piran iskeleti içeren heterosiklik bir yapı elde edilmiştir (Şekil 1.61.). Piran iskeleti içeren bu bileşiğin asidik ortamdaki

devam reaksiyonu ile piran halkası açılarak, başlangıç maddesinden farklı yeni bir pirimidin türevi sentezlenmiştir [86].



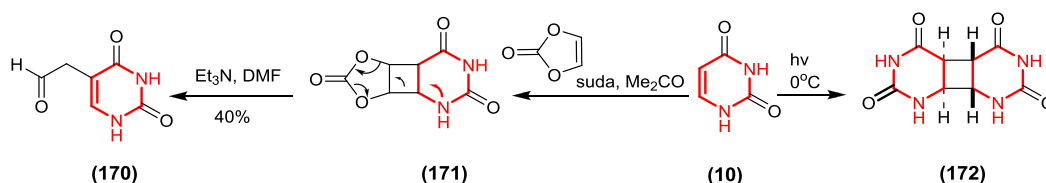
**Şekil 1.61.** Pirimidin-2,4-dion bileşiğinin siklokatılma reaksiyonu

Nitriloksitlerle pirimidin türevi olan deoksiüridinlerin reaksiyonu elektrofilik süstitüsyon ürünlerini vermektedir (Şekil 1.62.). Bu reaksiyon muhtemelen bir siklo katılmayı içine alan halka açılması şeklinde gerçekleşmektedir [87].



**Şekil 1.62.** Nitriloksitlerle deoksiüridinlerin reaksiyonları

Oksipirimidin bileşiklerinin mutajenez kapsamında fotokimyasal dönüşümü ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin urasil (10) kendisiyle [2+2] siklo katılma reaksiyonu vermektedir (Şekil 1.63.). Ayrıca urasil bileşikleri radikalik katılmalar üzerinden de reaksiyonlar vermektedir [88-89].

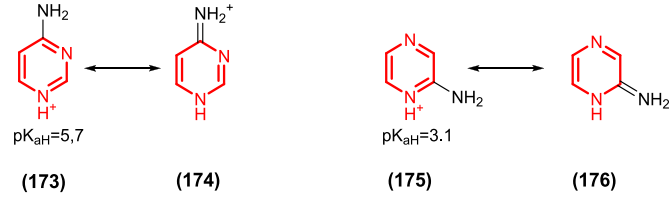


**Şekil 1.63.** Urasilın [2+2] siklo katılma reaksiyonu

#### 1.4.13. Amino Diazinler

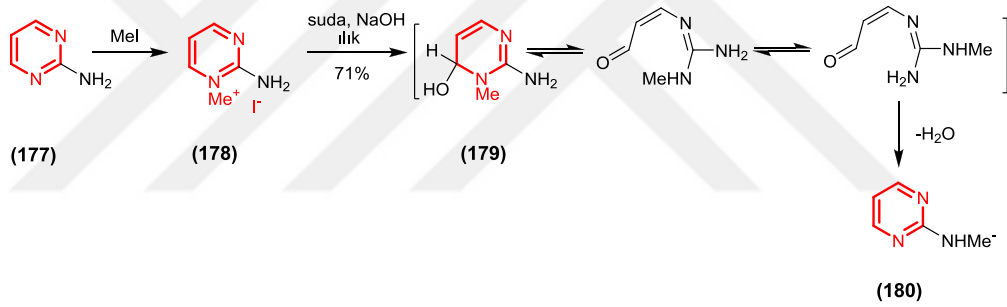
Amino diazinler amino formunda bulunmaktadır. Bu bileşikler karşılık gelen ve süstitüe olmayan sistemlerden daha bazik karaktere sahiptir ve daima halka azot atomlarından birisi üzerinde proton bulunmaktadır. Şekil 1.64.'te görüldüğü gibi

amino gruplarının olduğu halka sistemlerinde, iki izomerik katyonun muhtemel olduğu durumlar için protonlanma tercih sırası  $\gamma > \alpha > \beta$  şeklindedir.



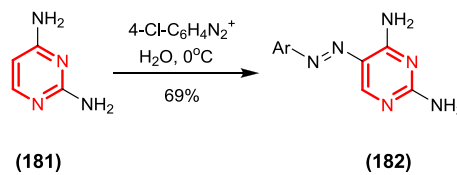
**Şekil 1.64.** Amino diazinlerin katyonik formları

2-aminopirimidinden (177) elde edilen bazik kuarterner tuzlarının yeniden düzenlenmesi Dimroth düzenlenmesine örnektir [90]. Pozitif yüklü halka azotu üzerinde bulunan daha büyük sübstitüent, hızlı bir şekilde yeniden düzenlenme gerçekleştirmektedir (Şekil 1.65.).



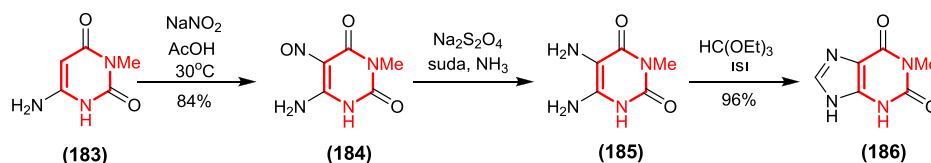
**Şekil 1.65.** 2-aminopirimidin bileşiğinin Dimroth düzenlenmesi

Tüm aminodiazinler yüksek reaktif diazonyum tuz özelliğinden dolayı diazonları vermek üzere asitli ortamda reaksiyon vermektedir. 5-aminopirimidin kararlı bir diazonyum tuzunu oluşturamazken, 2-kloropirimidin konsantre HCl ile 2-aminopirimidin diazolanması sonucu düşük verimlerde elde edilebilmektedir [91]. Şekil 1.66'da görüldüğü gibi amino grubu birçok durumda çok kolay bir şekilde elektrofilik sübstitüsyonlara izin vermek için yeterli olmuştur [92].



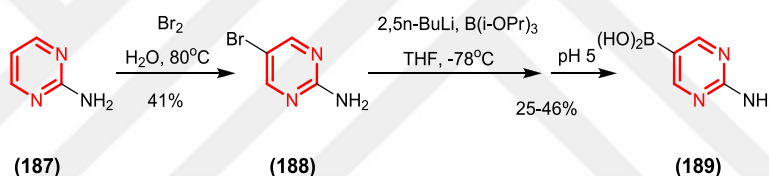
**Şekil 1.66.** Diaminopirimidinlerin diazonyum tuzlarıyla reaksiyonu

Aminooksimidiner ve aminodioksimidiner C atomu üzerinden nitrolanmaktadır. Şekil 1.67.'de görüldüğü gibi 5,6-diaminopirimidinlerin (185) indirgenmesi sonucu pürin iskeletinin sentezi gerçekleştirilmiştir [93].



Şekil 1.67. Aminooksimidinin bileşiklerinden pürin bazlarının sentezi

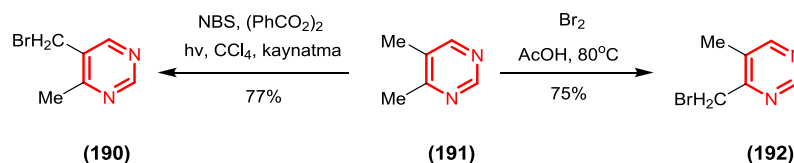
Şekil 1.68.'de görüldüğü gibi 2-aminoprimidin (187) bileşiği beş nolu karbon atomu üzerinden bromlanmıştır. Bu bileşiğin devam reaksiyonu sonucu elde edilen 2-amino-5-bromoprimidin (188), amino grubu maskelenmeden bir boranik aside (189) dönüştürülmüştür [94].



Şekil 1.68. 2-amino-5-bromoprimidin bileşiğinin boranik aside dönüştürülmesi

#### 1.4.14. Alkil Diazinler

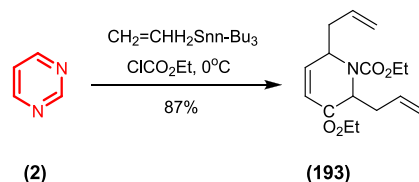
5-alkil pirimidinlerin dışındaki alkil diazinler, alkil grubunun deprotonasyonu ile yürüyen kondenzasyon reaksiyonları vermektedir [95]. 5,6-dimetilpirimidin (191) bileşiğinin brom molekülüyle ve NBS (N-Bromosüksinimit) reaktifiyle olan reaksiyon ürünleri Şekil 1.69.'da görülmektedir. Pirimidin bileşiklerinde 4-alkil pozisyonu 2-alkil pozisyonundan daha kolay bir şekilde deprotonlanmaktadır. Yan zincir radikal halojenasyonu pirimidin-4-metil ile pirimidin-5-metil arasında seçicilik göstermektedir [96].



Şekil 1.69. 4,5-dimetilpirimidin bileşiğinin yan zincir reaksiyonları

#### 1.4.12. Kuarterner Diazonyum Tuzları

Nükleofilik katılmaya diazinlerin duyarlılığı kuarterner yapı tarafından büyük ölçüde arttırılmaktadır. *N*-açıl kuarterner tuzlarına organometalik reaktiflerin katılması bazı durumlarda gerçekleştirilmiştir. Allilstannan reaktifinin pirimidin tuzları ile reaksiyonu buna örnek olarak verilmiştir (Şekil 1.70.). [97].



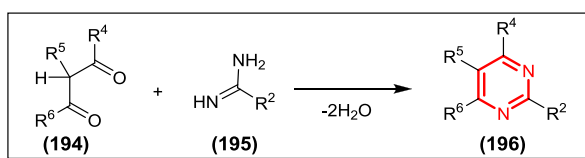
Şekil 1.70. Pirimidin bileşiğinin allilstannan reaktifi ile reaksiyonu

#### 1.5. Literatürde Pirimidin Sentezleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Bu bölümde literatürde verilen pirimidin sentezleri ile ilgili yapılan çalışmalar detaylı bir şekilde anlatılmıştır. Bu sentezler; 1,3-Dikarbonil Bileşiği ve N-C-N Sistemi, Siklo Katılmalar, 3-Etoksiakriloil İzosiyanat-Primer Aminler ve Biginelli Sentezi başlıkları altında verilmiştir.

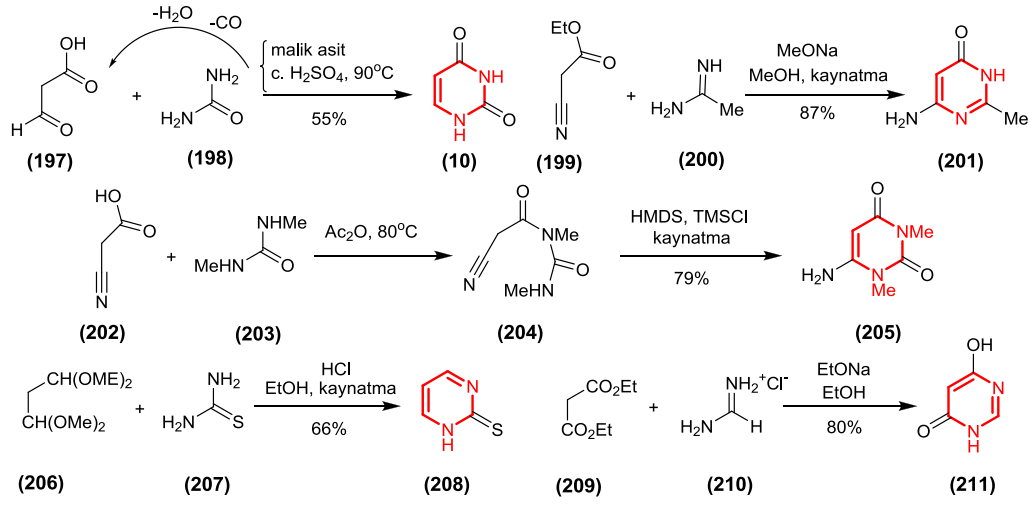
##### 1.5.1. 1,3-Dikarbonil Bileşiği ve bir N-C-N Sistemi

En genel pirimidin halka sentezleri üre, amidin, guanidin gibi N-C-N çatısıyla 1,3-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonu ile gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.71.).



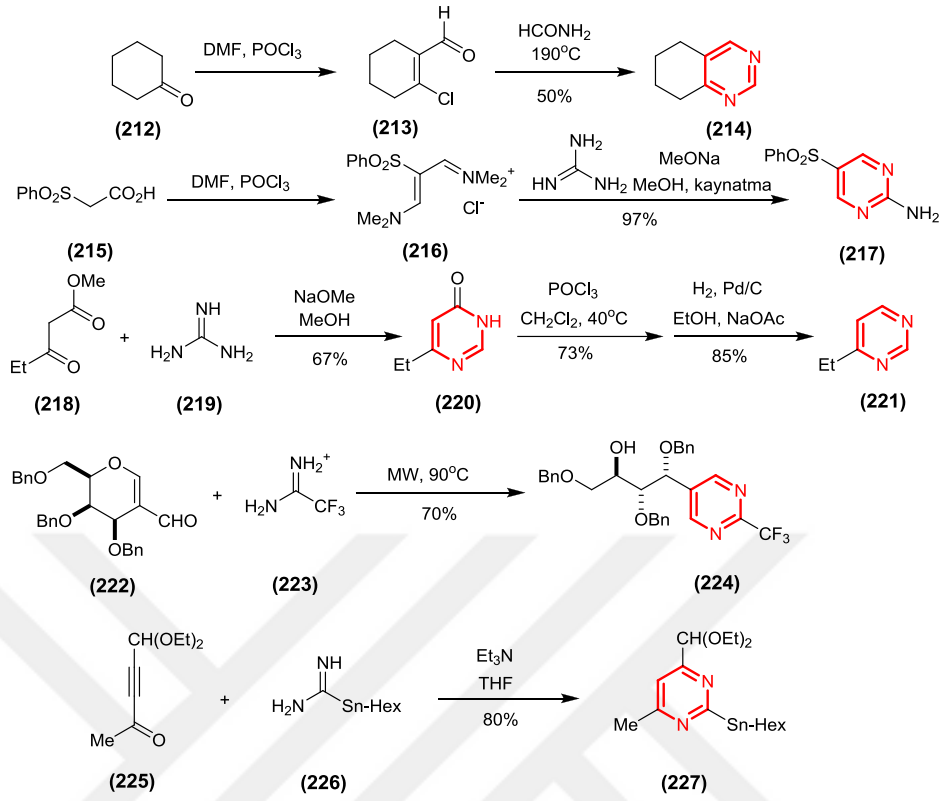
Şekil 1.71. 1,3-Dikarbonil bileşiğinin üre ile reaksiyonu

N-C-N çatısının seçimi (amidin, guanidin, üre gibi) C-2 pozisyonunda süstitüsyona yönelik olarak oluşacak olan ürünleri yönlendirmektedir [98]. Şekil 1.72.'de görüldüğü gibi üre, N-metilüre ve tiyoürenin seçildiği reaksiyonlarda farklı pirimidin türevleri elde edilmiştir.



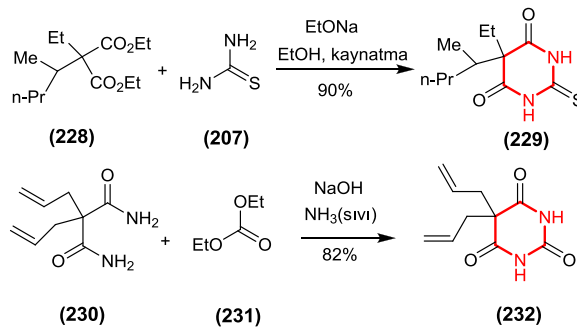
**Şekil 1.72.** N-C-N çatısının seçimine yönelik pirimidin sentez reaksiyonları

Sikloheksanon bileşiğinden yola çıkılarak ara basamakta elde edilen  $\beta$ -kloro- $\alpha,\beta$ -doymamış aldehit bileşiği üzerinden, formamitle gerçekleştirilen devam reaksiyonu sonucunda 5,6,7,8-tetrahidrokinazolin olarak adlandırılan pirimidin bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.73.).  $\beta$ -kloro- $\alpha,\beta$ -doymamış keton ve aldehitler,  $\beta$ -dimetilamino- $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlar,  $\beta$ -alkoksienonlar, vinilamidinyum tuzları kullanılarak da çok basamaklı reaksiyonlarla pirimidin bileşikleri sentezlenmiştir [99-100].



**Şekil 1.73.** Farklı reaktifler kullanılarak gerçekleştirilen pirimidin sentez reaksiyonları

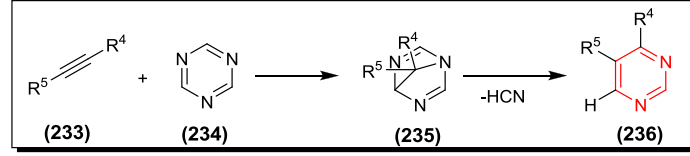
Barbitürik asit ve barbitüratlar, üre ile bir malonatin reaksiyonu vasıtasıyla, ya da süstitüe malonik asitin bis primer amiti ile sentezlenmiştir [101-102].



**Şekil 1.74.** Barbitürik asit ve barbitürat türevlerinin sentezi

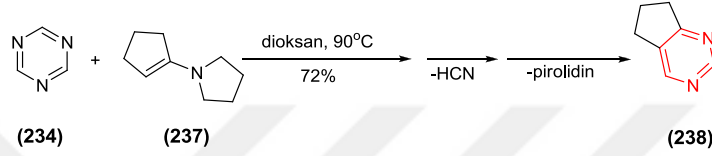
### 1.5.2. Siklo Katılmalar

Bir alkin bileşiği ile 1,3,5-triazinin (234) siklo katılma reaksiyonundan hidrojen siyanür kaybı ile pirimidin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.75.).



Şekil 1.75. Alkin bileşiğiyle 1,3,5-triazinin siklo katılma reaksiyonu

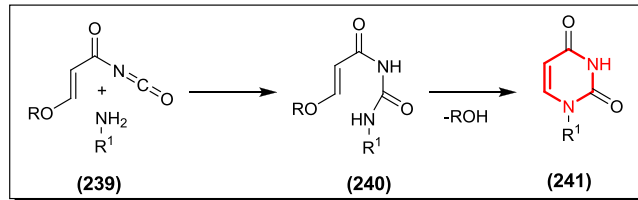
Diels-Alder reaksiyonları vasıtasıyla çok basamakta gerçekleşen pirimidin halkasının sentezi Şekil 1.76.'da verilmiştir [103].



Şekil 1.76. Diels-Alder reaksiyonları yoluyla pirimidin iskeletinin sentezi

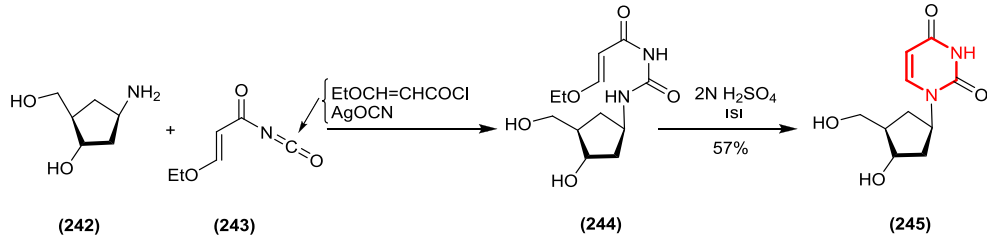
### 1.5.3. 3-Etoksiakriloil İzosiyanat ve Primer Aminler

Pirimer aminler 3-alkoksiakriloil izosiyanat bileşiğindeki izosiyanat grubuna katılma reaksiyonu vermektedir (Şekil 1.77.). Bu reaksiyonda, alkoksi grubunun yer değiştirmesi sonucunda intra moleküler reaksiyon mekanizması ile pirimidin iskeletinin sentezi gerçekleştirilmiştir.



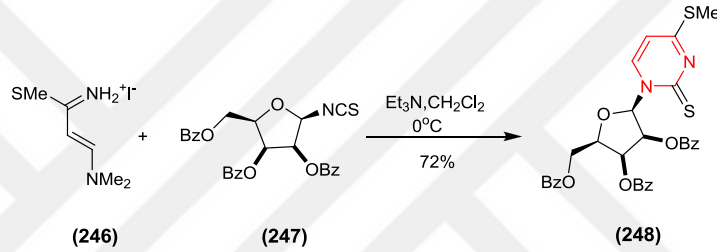
Şekil 1.77. 3-alkoksiakriloil türevi bileşikten pirimidin iskeletinin sentezi

Urasil türevleri, 3-etoksiakriloil izosiyanat (243) bileşiğiyle primer aminlerin reaksiyonundan elde edilebilmektedir. Bu metot özellikle kompleks aminler için uygundur ve son yıllarda çok fazla kullanılmaktadır (Şekil 1.78.). Amin/izosiyanat etkileşiminin ürünü asidik ya da bazik koşullarda halkalaşma şeklinde gerçekleşmektedir. [104-105].



**Şekil 1.78.** 3-etoksiakrilol bileşiğinden Urasil türevlerinin sentezi

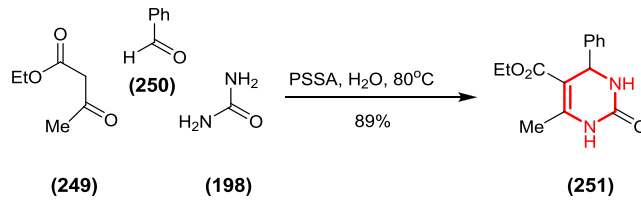
Pirimidin-2-on ve tiyonların sentezi azadien ve imin arasında bir siklo katılma mekanizması ile dimetil amin grubunun kaybı neticesinde, izosiyanat ve izotiyosiyanatlar üzerinden gerçekleştirilmektedir [106].



**Şekil 1.79.** Pirimidin-2-tiyon türevi bileşiğin sentezi

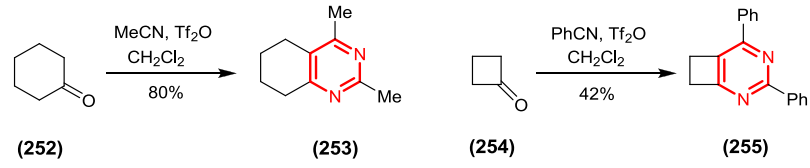
#### 1.5.4. Biginelli Sentezi

1,4-dihidropirimidin-2-on bileşiğinin sentezi çok önemlidir. Bu sentez lewis asitinin kullanıldığı bir kondenzasyon reaksiyonu olarak tanımlanmıştır.  $\beta$ -keto ester, aldehit (250) ve üre (198) bileşiklerinin katalizör varlığında tek adımdaki reaksiyonundan açık yapısı Şekil 1.80.'de verilen pirimidin bileşiği sentezlenmiştir [107].



**Şekil 1.80.** Diketon, üre ve benzaldehit reaktifleriyle pirimidin yapısının sentezi

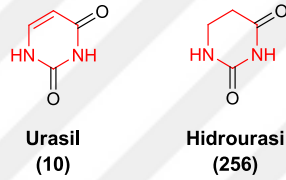
Triflorometansülfonikasit anhidrit varlığında bir nitril bileşiğiyle ketonun kondenzasyon reaksiyonu, pirimidinlerin sentezi için faydalı bir yöntemdir (Şekil 1.81.) [108-110].



**Şekil 1.81.** Ketonun kondenzasyon reaksiyonu ile pirimidinlerin sentezi

### 1.6. Pirimidin Halkası İçeren Doğal Bileşikler

Serbest pürinler ve onların basit türevleri pirimidinlerden daha fazla doğada bulunmaktadır. Nükleik asit pirimidinlerinden urasil (**10**) ve hidrourasil (**256**) sığır dalağında izole edilebilmiştir. Diğerleri doğada serbest formda bulunmaktadır [111].



**Şekil 1.82.** Urasil ve Hidrourasil moleküllerinin açık yapısı

#### 1.6.1. Pirimidin İçeren Amino Asitler

Literatürde bildirilen R ya da S konfigürasyonundaki 800 tane doğal amino asitten birçoğu heterosiklik yapıdadır. 1959 yılında Willardiine (**257**), Acacia Willardiana'nın tohumlarından izole edilmiştir. Ayrıca Tingitanine (**258**) adıyla bilinen başka bir aminoasitte pirimidin içeren önemli bir heterosiklik yapıdır [112-115].

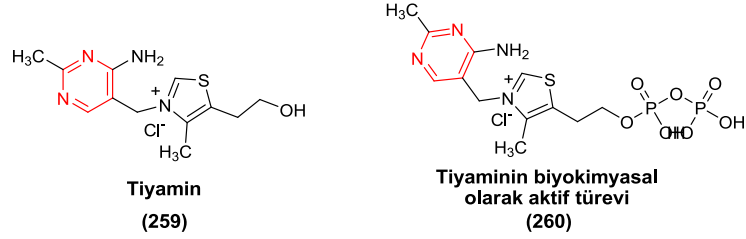


**Şekil 1.83.** Willardiine ve Tingitanine moleküllerinin açık yapısı

#### 1.6.2. Vitaminler

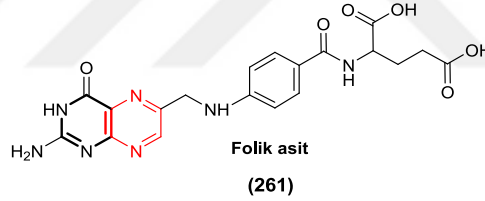
Vitamin B1 (Tiyamin) (**259**) pirinç kepeğinden ilk defa Jansen ve Donath tarafından 1926 yılında izole edilmiştir. Bu bileşik o zamandan beri mayadan ve diğer kaynaklardan elde edilmiştir. Tiyaminin biyokimyasal olarak aktif türevi olan ve

birçok metabolik proseste önemli işlevleri olan tiyaminpirofosfat bir pirofosfat esteridir (Şekil 1.84.) [116-118].



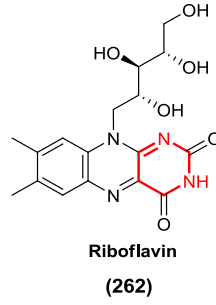
**Şekil 1.84.** Vitamin B1 ve Tiyamin molekülünün açık yapısı

Pirimidin yapısı içeren folik asit, DNA ve kan hücrelerinden alyuvar oluşumu, alyuvar metabolizması, hücre büyüme ve yenilenmesi gibi vücudun biyolojik olaylarında yer alan, kas gelişimi için dışarıdan vücuda alınması gereken önemli bir yapıdır (Şekil 1.85.). Bağışıklık sisteminin güçlenmesinde ve çalışmasında gereklidir. Işık ve oksidasyona karşı duyarlıdır. Özellikle hamilelik döneminde annenin folik asit ihtiyacı vardır. Bazı kaynaklarda folik asite (261) folat da denilmektedir [119].



**Şekil 1.85.** Folik asit molekülünün açık yapısı

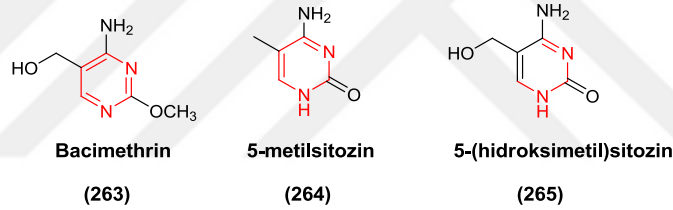
Pirimidin yapısı içeren Riboflavin (262) (B2 vitamini), pentoz şekeri olan ribitol ve lumikromdan oluşmaktadır (Şekil 1.86.). Bu vitamin görünür ve uv ışında bozulmaktadır. Göz yorgunluğu, kataraktın önlenmesi ve tedavisinde gereklidir. Karbonhidrat yağ ve protein metabolizmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca deri dokularının, tırnakların ve saçların oksijen kullanımına destek vermektedir [120].



**Şekil 1.86.** Riboflavin molekülünün açık yapısı

### 1.6.3. Antibiyotik Özelliği Gösteren Pirimidin Bileşikleri

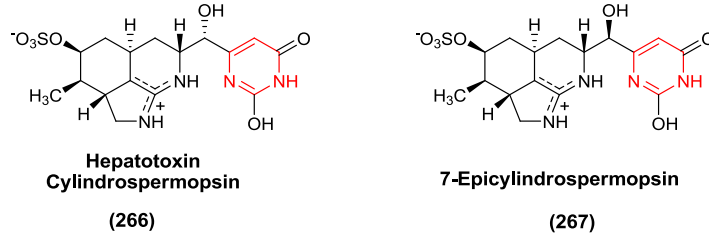
Bacillus Megatherium'dan 1961 yılında izole edilen Bacimethrin (4-amino-5-(hidroksimetil)-2-metoksipirimidin) (263) antibiyotik özellik gösteren bir pirimidin bileşiğidir. 5-metilsitozin (264) ve 5-(hidroksimetil)sitozin (265) bileşikleri de antibiyotik özelliği gösteren önemli moleküllerdir [121-123].



**Şekil 1.87.** Bacimethrin, 5-(hidroksimetil)sitozin ve 5-metilsitozin moleküllerinin açık yapısı

### 1.6.4. Pirimidin İçeren Toksinler

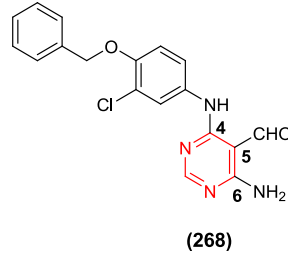
1992 yılında Moore ve arkadaşları tarafından mavi-yeşil su alglerinden Hepatotoxin Cylindrospermopsin'in (266) izolasyonu gerçekleştirilmiş ve karakterizasyonu yapılmıştır. Ayrıca yine toksik özellik gösteren 7-Epicylindrospermopsin (267) Kinneret gölünden toplanan bir bakteriden izole edilmiştir. Bu toksinin protein sentezinin inhibisyonunu gerçekleştirdiği öne sürülmüştür [110, 124-126].



**Şekil 1.88.** Hepatotoxin Cylindrospermopsin ve 7-Epicylindrospermopsin moleküllerinin açık yapısı

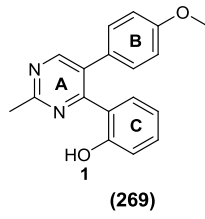
### 1.7. Literatürde Bulunan Biyolojik Aktif Pirimidin Bileşikleri

Hughes ve arkadaşları biyolojik aktif yeni pirimidin türevleri sentezlemiştir. Bu maddelerin potansiyel EGFR/HER2 kinaz önleyici aktivite gösterdiği bulunmuştur (Şekil 1.89.). Bu molekülün yapı temelli ilaç tasarımı yanında HER2 kinaz bağımlı hücre dizilerinin kinazı ve hücrel inhibisyonu tartışılmıştır. HER1 ve HER2, akciğer ve göğüs dahil olmak üzere birçok insan kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde rol alan epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin üyesidir. Bu reseptörler, küçük molekül inhibitörleri tarafından inhibe edilebilen kinaz aktivitesi ile düzenlenmektedir [127].



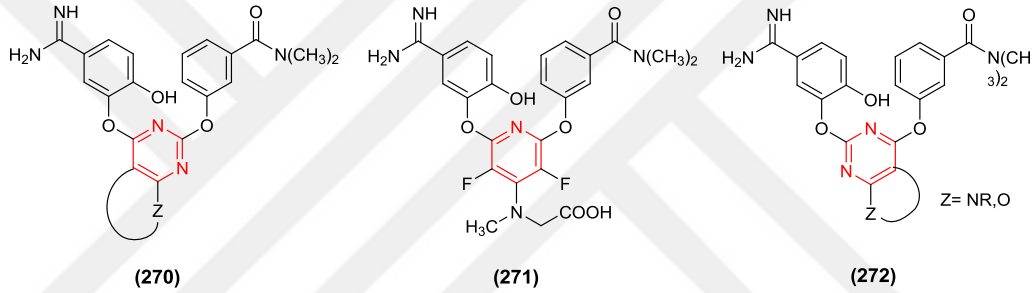
**Şekil 1.89.** EGFR/HER2 kinaz önleyici aktivite gösteren bir pirimidin bileşiği

Xie ve arkadaşları bir dizi yeni 2,4,5-sübstitüe pirimidin türevlerini sentezleyerek, bu bileşikler insan hepatoselüler karsinoma BEL-7402 kanser hücre çizgisine karşı inhibisyon için değerlendirmiştir (Şekil 1.90.). Bu pirimidin türevlerinden bazıları 0,10  $\mu\text{M}$ 'den daha düşük bir  $\text{IC}_{50}$  değeri ile güçlü bir inhibisyon göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca söz konusu bileşikler için pirimidin iskeletinin 2 ve 5 pozisyonundaki yapı-aktivite ilişkileri aydınlatılmıştır. En aktif bileşik, 0,024 ila 0,55  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değerleri ile birkaç farklı insan kanser hücresi çizgisinde iyi inhibisyon göstermiştir. [128].



**Şekil 1.90.** Antikanser özelliğe sahip 2,4,5-sübstitüe pirimidin türevleri

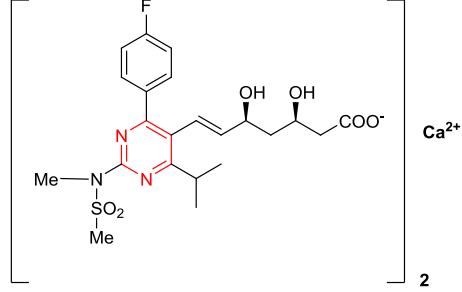
Buckman ve arkadaşları, Şekil 1.91’de açık yapıları verilen pirimidin bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşikleri Faktör Xa inhibitörleri olarak tanımlanmıştır. Bu bileşikler, FXa'ya karşı nanomolar potensiyel göstermiştir. Ayrıca trombin ve tripsin üzerinde yüksek seçiciliği ile dikkat çekmiştir [129].



**Şekil 1.91.** Biyolojik aktif bazı pirimidin türevi bileşikler

Watanabe ve arkadaşları, yeni metansülfonamit pirimidin-ve *N*-metansülfonil pirol-süstitüe 3,5-dihidroksi-6-heptenoat serilerini sentezlemiş ve *in vitro* olarak HMG-CoA redüktaz enzimlerini inhibe etme kabiliyetlerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada Monokalsiyum bis (+)-7-[4-(4-florofenil)-6-izopropil-2-(*N*-metil-*N*-metansülfonil aminopirimidin)-*S*-il]-(3*R*,5*S*)-dihidroksi-(*E*)-6-heptenoat (**273**) (3a, S-4522) daha ileri değerlendirme için aday olarak seçilmiştir (Şekil 1.92.). Bileşik 3a, güçlü hipokolesterolemik ajan olan Lovastatin sodyum tuzundan yaklaşık dört kat daha güçlüdür (*in vitro* olarak HMG-CoA redüktaz inhibisyonunda  $IC_{50} = 11$  nM). Bileşik 3a'nın, bu seride ( $IC_{50} = 1,12$  nM) sıçandan izole edilmiş hepatositlerde en güçlü kolesterol biyosentez inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu bileşiğin inhibitör aktivitesinin muadil yapılardan olan Pravastatinden yaklaşık 100 kat daha güçlü olduğu görülmüştür. Hiperkolesterolemi şimdilerde koroner kalp hastalıkları için birincil risk faktörü olarak tanınmaktadır. Lipid düşürücü ajanlar ile yapılan klinik

çalışmalarda, yükselen serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir [130].



(273)

**Şekil 1.92.** Kolesterol biyosentez inhibitörü olan bir pirimidin bileşiği

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich markalı ürünler ilgili firmalardan temin edilmiştir. Çözücüler ve reaktifler analitik saflıkta olup deneylerde herhangi bir saflaştırma işlemlerine tabi tutulmadan kullanılmıştır.

### 2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Deneyler sırasında kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

- 1-Bruker Avance 400 MHz NMR cihazı,
- 2-LECO-932 CHNS-O Elementel analiz cihazı,
- 3- Perkin Elmer Spectrum Two Model FTIR spektrometresi (ATR),
- 4- Heidolph marka döner buharlaştırıcı,
- 5-Electrothermal 9200 marka erime noktası cihazı,
- 6- Nüve marka FN-500 model etüv (300°C),
- 7- Camag marka ince tabaka kromatogram lambası (254/366 nm),
- 8- Heildoph marka vakum pompası.

### 2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar

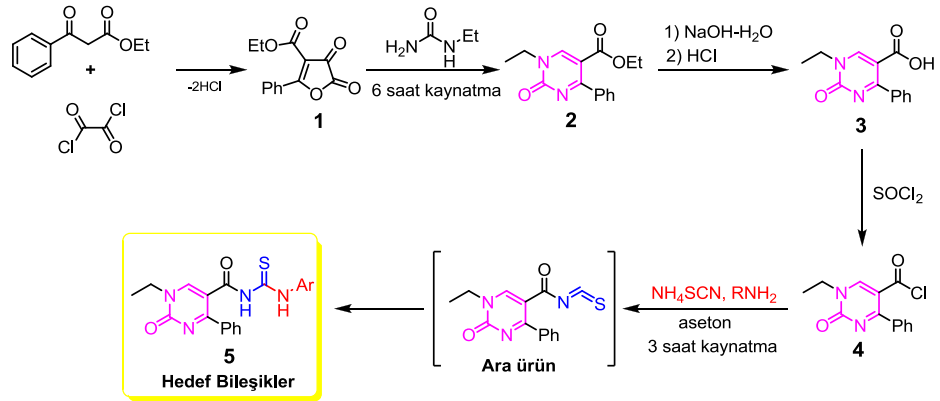
Tez kapsamında yapılan çalışmalarda her bir reaksiyon için uygun çözücüler kullanılarak reaktiflerin kaynatılması ya da oda şartlarında karıştırmak suretiyle optimum deneysel koşullar belirlenmiştir. Reaksiyonların tümü manyetik karıştırıcı kullanılarak kurutma başlıklı geri soğutucu altında gerçekleştirilmiştir. Tekrar deneyleriyle en uygun reaksiyon şartları belirlenmiştir. Sentezlenen ürünlerin saflığı ve reaksiyonların gidişatı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip ve kontrol edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonunda; elementel analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR tekniklerinden faydalanılmıştır. Elementel ve IR analizleri, Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, NMR analizleri ise Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM) Laboratuvarlarında yapılmıştır.

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1. Giriş

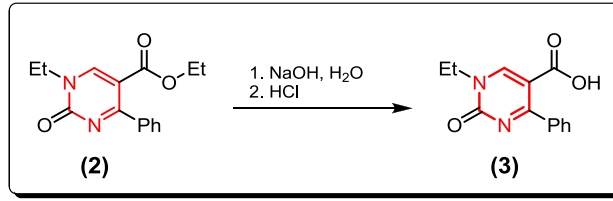
Bu çalışmada bir dizi reaksiyonlar sonucu 5-sübstitüe-pirimidin açiltiyoüre türevi bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon serisi beş basamakta gerçekleştirilmiş olup, başlangıç bileşiği olarak bir furan türevi olan 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion (**1**) bileşiği kullanılmıştır. Bu amaçla **1** türevi bileşik literatüre göre sentezlenmiştir [131]. **1** Bileşiğinin etil üre ile olan reaksiyonundan ise literatürde yer alan ester grubu içeren pirimidin bileşiği (**2**) sentezlenmiştir [132]. **2**'nin bazik ortamda hidrolizi ile pirimidin karboksilik asit (**3**) bileşiği elde edilmiştir. **3** bileğinin sentezi orjinal olup tarafımızdan ilk defa yapılmıştır. Dolayısıyla **3**'ün devam reaksiyonları neticesinde elde edilen tüm bileşikler de orjinaldir. Karboksilik asit türevi olan **3**'ün tiyonil klorür ile reaksiyonundan pirimidin-5-karbonil klorür (**4**) bileşiği elde edilmiştir. Son basamakta **4** bileşiğinin,  $\text{NH}_4\text{SCN}$  ve çeşitli aromatik amin türevi bileşikler ile tek kap reaksiyonlarından hedef bileşikler olan 5-sübstitüe-pirimidin açiltiyoüre türevi (**5**) 10 tane yeni bileşik sentezlenmiş ve literatüre kazandırılmıştır [133] (Şekil 3.1.). Sentezlenen yeni bileşiklerin karakterizasyonu elementel analiz, FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  teknikleri ile yapılmıştır.



Şekil 3.1. Tez kapsamında yapılan sentezlere genel bir bakış

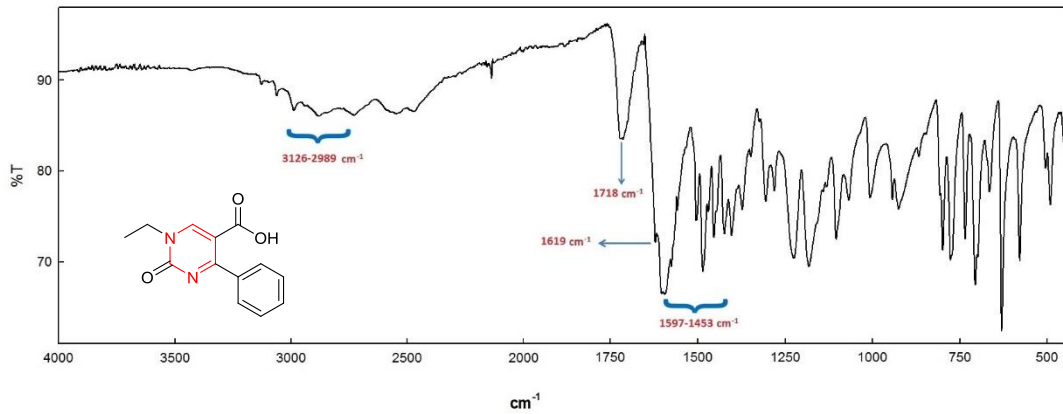


### 3.4. 2 Bileşiminin Hidroliz Reaksiyonu



Şekil 3.4. 3 Bileşiminin sentezi

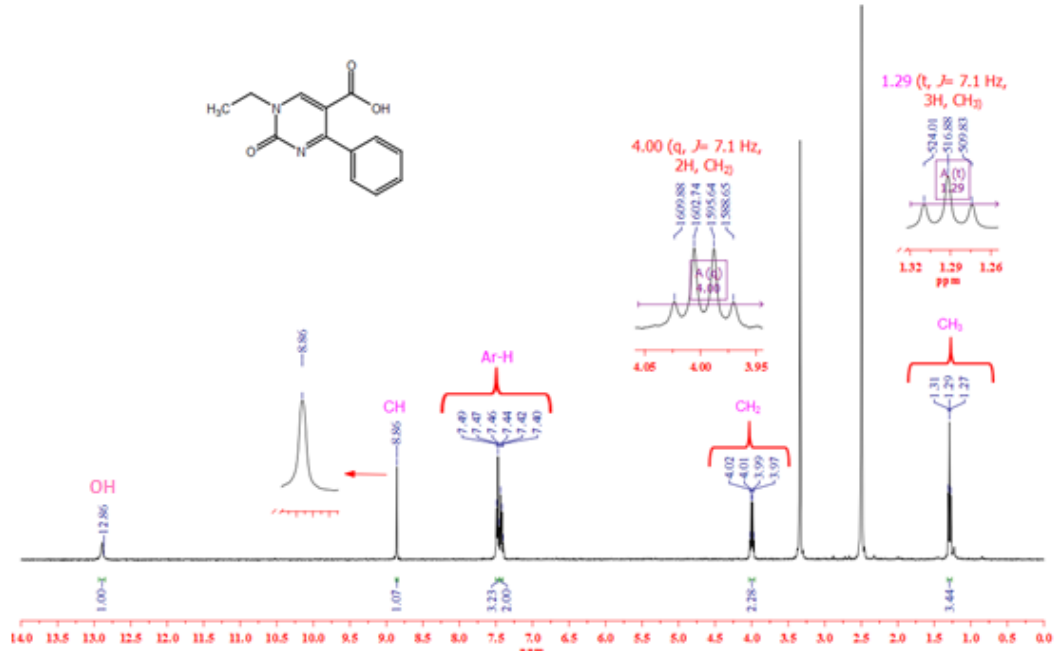
2,723 g (10,00 mmol) etil 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilat (2) bileşiği 50 mL bütanoldeki NaOH çözeltisine (1,00 g, 25,00 mmol) eklendi. Bu karışım manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında 2 saat süreyle kaynatıldı. Daha sonra, karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve 10 mL HCl-H<sub>2</sub>O (1:1) eklendi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon ortamında çöken ürün su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Beyaz renkli ham ürün suyla yıkandıktan sonra dimetilformamit-H<sub>2</sub>O (10:1) çözücü karışımıyla kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (3) E.N.: 248°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> olduğu belirlendi [133].



Şekil 3.5. 3 Bileşiminin IR spektrumu

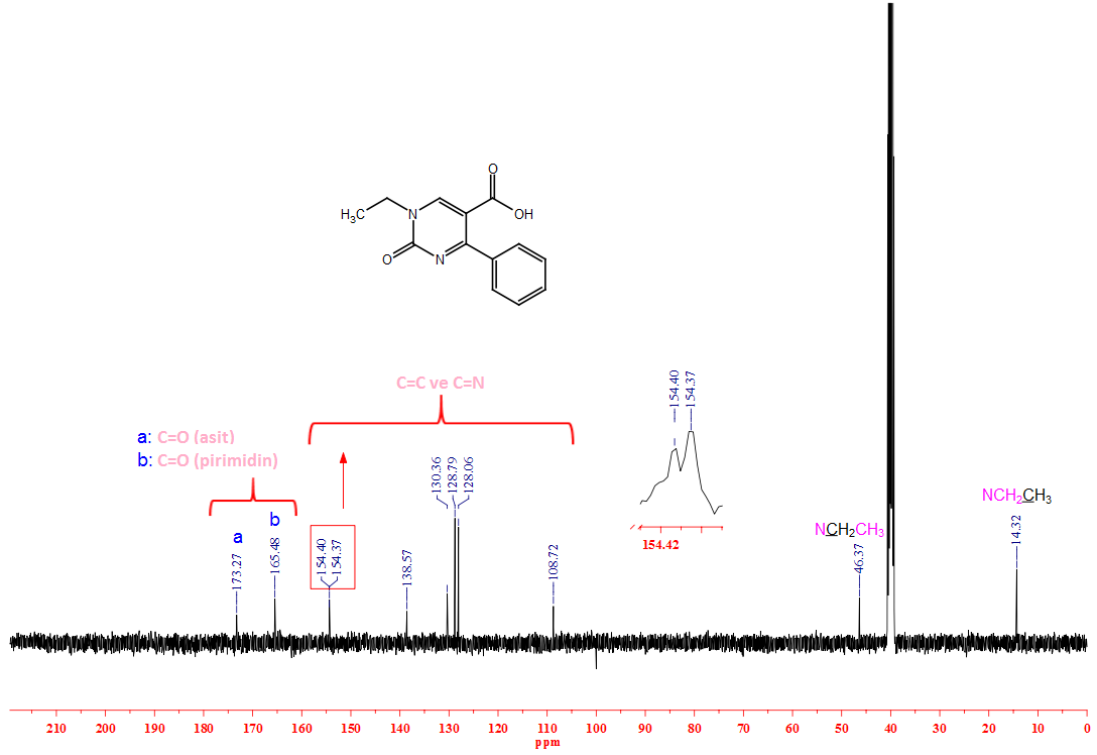
Şekil 3.5.'de verilen ATR metodu ile alınmış 3 bileşiminin FT-IR spektrumunda 3126-2989 cm<sup>-1</sup> aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1718 cm<sup>-1</sup> ve 1619 cm<sup>-1</sup> de gözlenen bantlar sırasıyla moleküldeki karboksilik asit ve

pirimidin halkasındaki karbonil gruplarının gerilme titreşimlerine aittir.  $1597-1453\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar  $\text{C}\equiv\text{C}$  ve  $\text{C}\equiv\text{N}$  gruplarına ait gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.6. 3 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

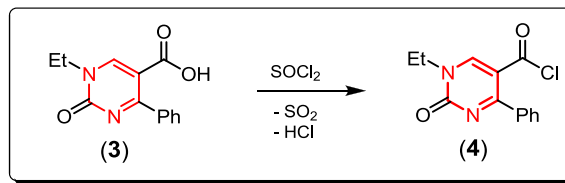
Şekil 3.6.'da verilen **3** bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  çözücüsü içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 12,86 ve 8,86 ppm'de gözükten iki adet tekli sinyal sırasıyla OH ve CH (pirimidin) protonlarına aittir. 7,49-7,40 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik beş tane hidrojen atomuna karşılık gelmektedir. Metilen grubu ( $-\text{NCH}_2$ ) protonlarının sinyalleri 4,00 ppm'de ( $J=7,1$  Hz) dörtlü sinyal olarak gözlenirken, metil grubu ( $\text{CH}_3$ ) protonlarının sinyalleri ise 1,29 ppm'de ( $J=7,1$  Hz) üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.7. 3 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

3 bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.7.) 173,3 ppm'de C=O (asit) grubunun sinyali, 165,5 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,4-108,7 ppm aralığında yedi tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,4 ve 14,3 ppm'de ise sırasıyla  $\text{CH}_2$  (metilen grubu) ve  $\text{CH}_3$  gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

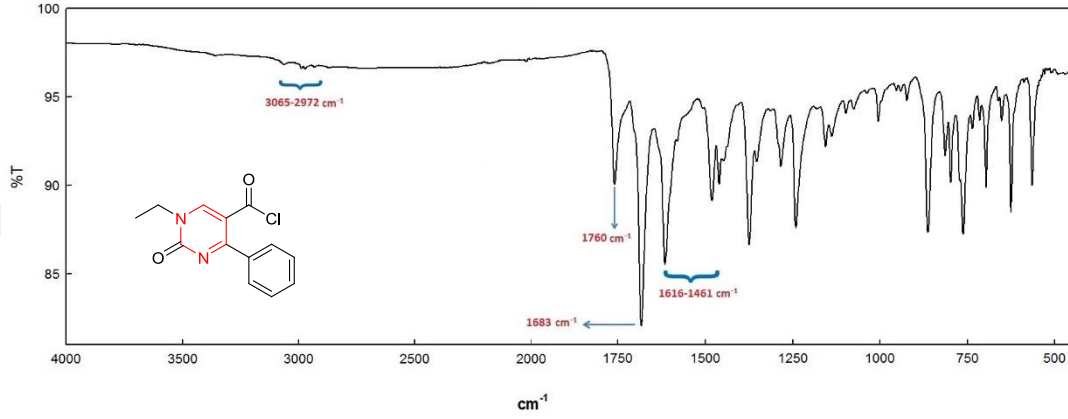
### 3.5. 3 Bileşiğinin Tiyonil klorür ile Reaksiyonu



Şekil 3.8. 4 Bileşiğinin sentezi

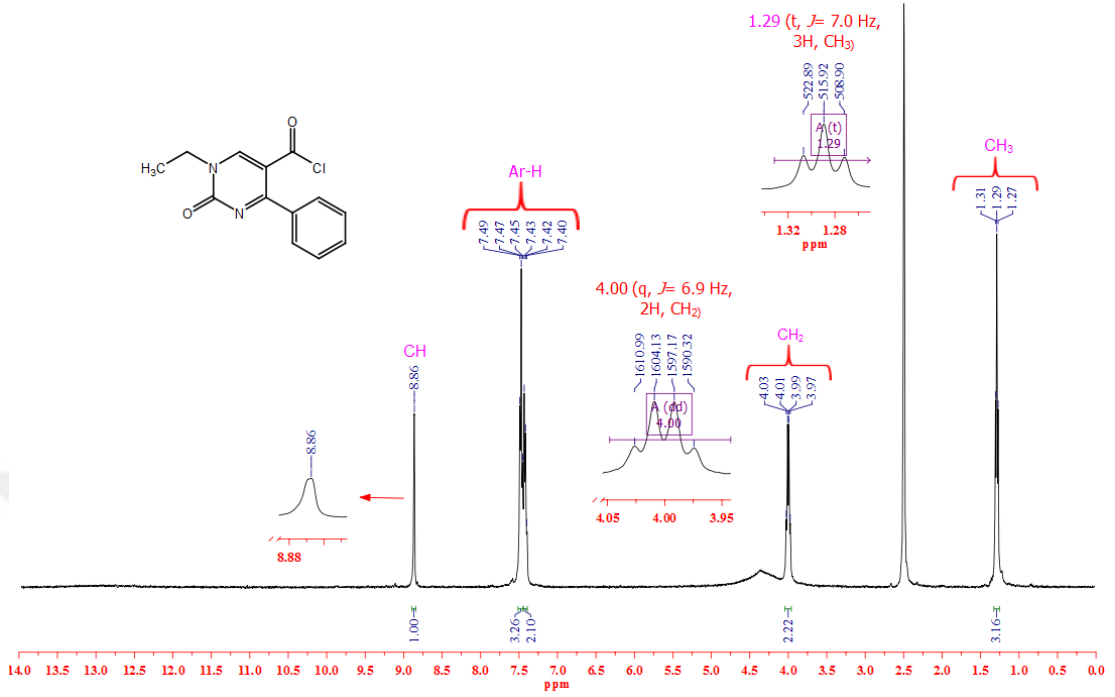
1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit (3) (2,442 g, 10,0 mmol) reaksiyon balonu içerisinde bir su banyosu içine yerleştirildi. Daha sonra  $\text{SOCl}_2$  (1,43

g, 12,0 mmol) damla damla eklendi. Bu karışım manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında 6 saat süreyle kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra  $\text{SOCl}_2$ 'in fazlası su banyosunda buharlaştırılmak suretiyle uzaklaştırıldı. Ve madde dietilere ile çöktürülerek su trompu yardımıyla filtre edildi(4).



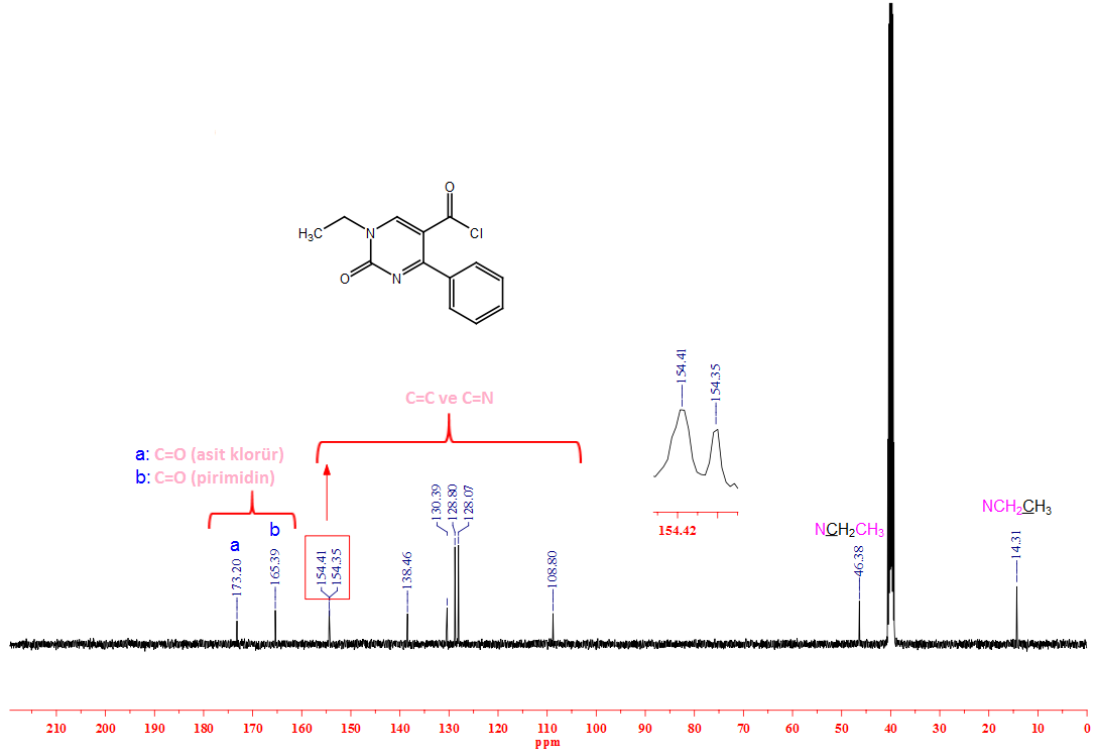
**Şekil 3.9. 4 Bileşiğinin IR spektrumu**

Şekil 3.9.'da verilen ATR metodu ile alınmış 4 bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3065-2972  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1760  $\text{cm}^{-1}$  ve 1683  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar sırasıyla moleküldeki karboksilik asit klorür ve pirimidin halkasındaki karbonil gruplarının gerilme titreşimlerine aittir. 1616-1461  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  gruplarına ait gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.10. 4 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

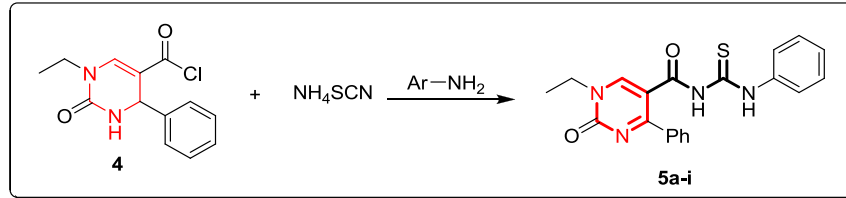
Şekil 3.10.'da verilen 4 bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8,86 ppm'de görülen tekli sinyal CH (pirimidin) protonuna aittir. 7,49-7,40 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik beş tane hidrojen atomuna karşılık gelmektedir. Metilen grubu (-NCH<sub>2</sub>) protonlarının sinyalleri 4,00 ppm'de ( $J= 6,9$  Hz) dörtlü sinyal olarak gözlenirken, metil grubu (CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri ise 1,29 ppm'de ( $J= 7,0$  Hz) üçlü sinyal olarak görülmektedir.



Şekil 3.11. 4 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

4 bileşiğinin  $\text{DMSO}-d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.11.) 173,2 ppm'de  $\text{C}=\text{O}$  (asit klorürü) grubunun sinyali, 165,4 ppm'de  $\text{C}=\text{O}$  (pirimidin) grubunun sinyali, 154,4-108,8 ppm aralığında yedi tane karbon atomuna ait aromatik  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,4 ve 14,3 ppm'de ise sırasıyla  $\text{CH}_2$  (metilen grubu) ve  $\text{CH}_3$  gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6. 4 Bileşiğinden Pirimidinil Açılıyoüre (5a-i) Bileşiklerinin Sentezi

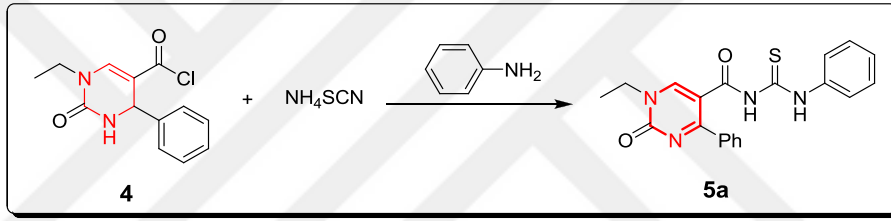


Şekil 3.12. 5a-i Bileşiğinin sentezi

4 bileşiğinin (1 mmol) asetondaki çözeltisine, 1 mmol  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (amonyum tiyosiyanat) eklendi. Bu karışım manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında

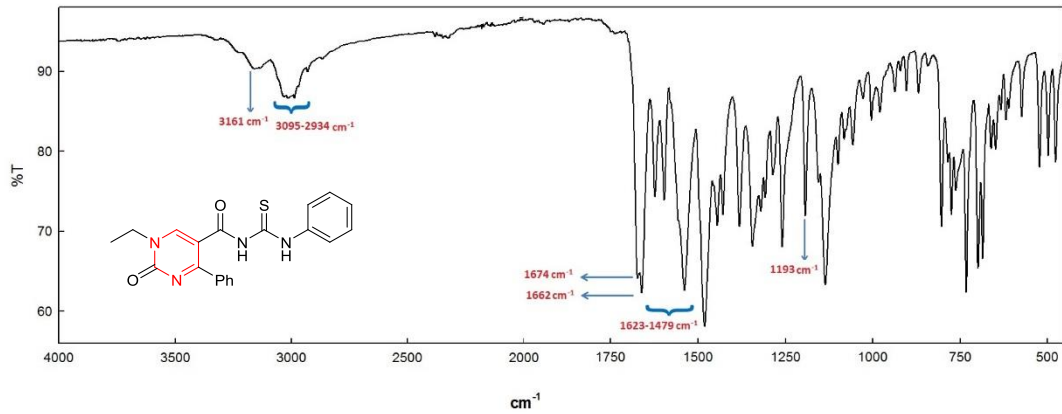
30 dakika süreyle kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon ortamında oluşan  $\text{NH}_4\text{Cl}$  katısı filtre edildi. Reaksiyon balonunda kalan süzüntüye 1 mmol aromatik amin damla damla ilave edildi. Bu karışım manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında 2,5 saat süreyle kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Bu süre sonunda tepkime karışımının çözücüsü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Geride kalan katı madde 2-propanole alınarak bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Elde edilen beyaz renkli ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe  $\text{P}_2\text{O}_5$  üzerinde kurutulularak spektroskopik analizlere hazırlandı.

### 3.6.1. 1-etil-2-okso-4-fenil-N-(fenilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5a) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



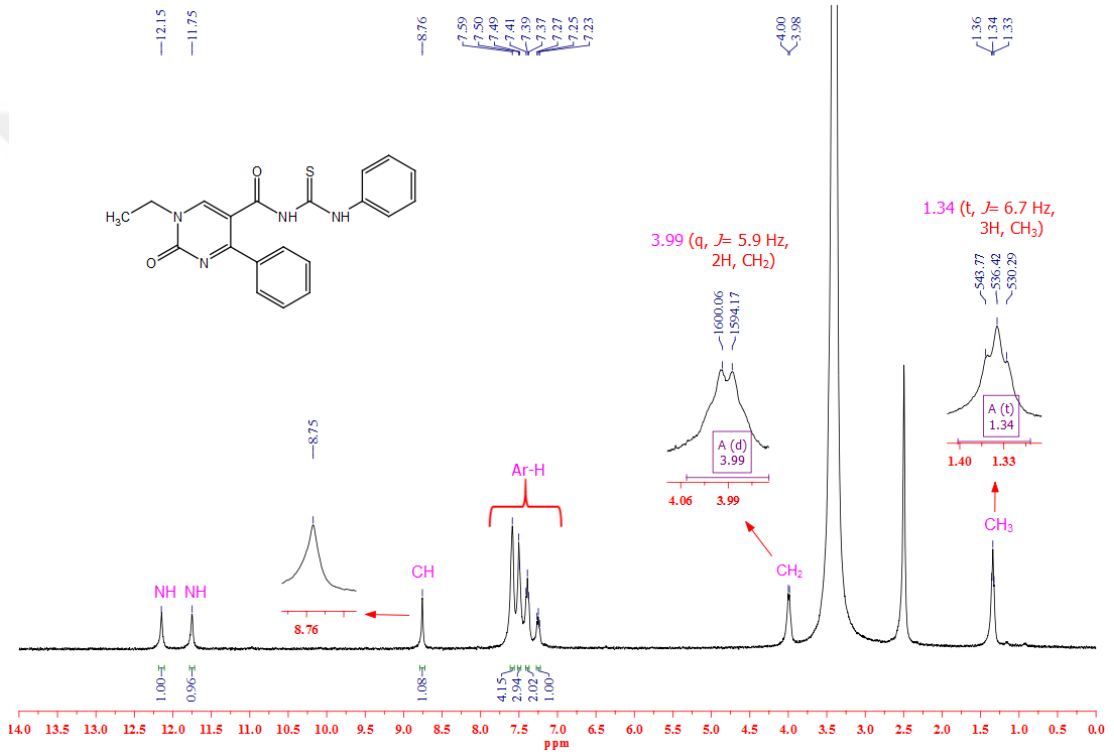
Şekil 3.13. 5a Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, 4 bileşiği ile anilin tepkimesinden % 83 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  yapısına uyduğu belirlendi.



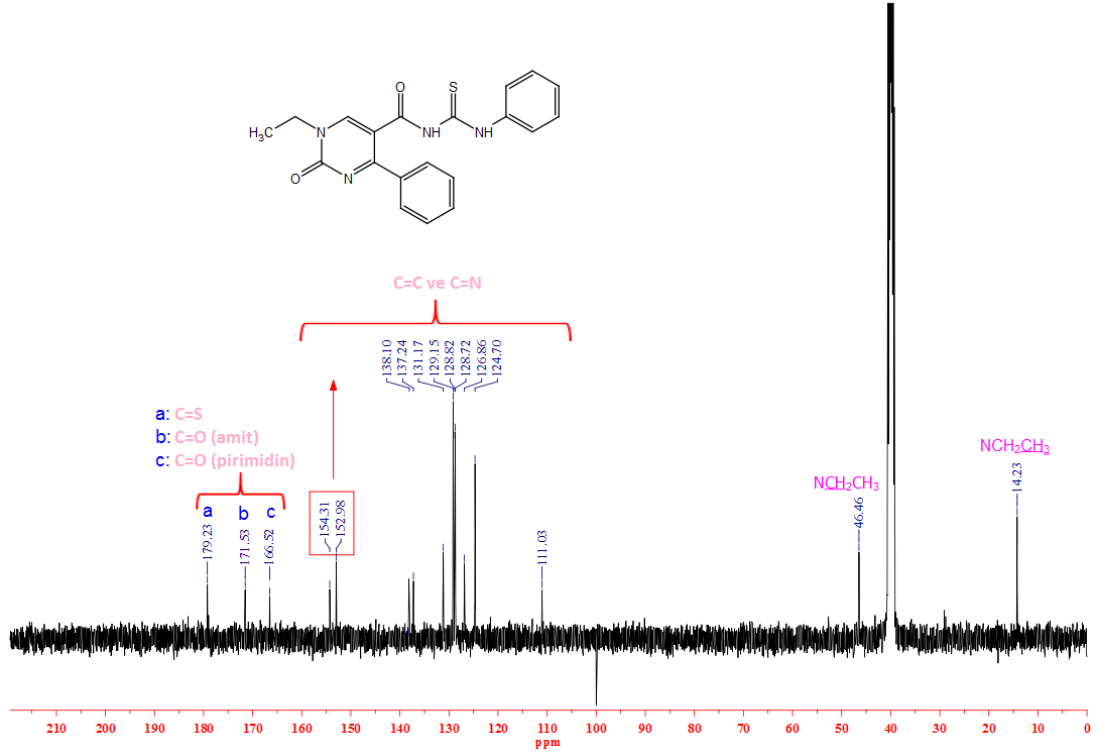
Şekil 3.14. 5a Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.14.'de verilen ATR metodu ile alınmış **5a** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3161  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine, 3095-2934  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1674  $\text{cm}^{-1}$  ve 1662  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir. 1623-1479  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar C=C ve C=N gerilme titreşimlerini, 1193  $\text{cm}^{-1}$  deki bant ise C=S gerilme titreşimini temsil etmektedir.



Şekil 3.15. **5a** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

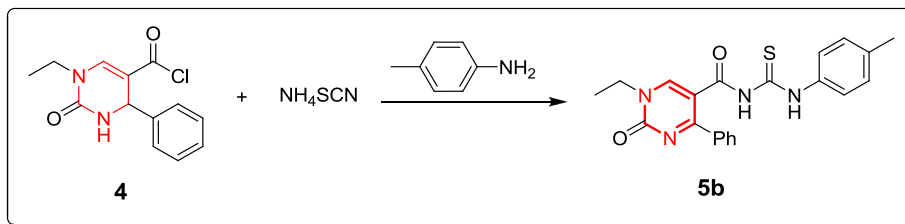
Şekil 3.15.'de verilen **5a** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,15 ve 11,75 ppm'de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,76 ppm'de görülen tekli sinyal pirimin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. On hidrojen atomuna karşılık gelen 7,59-7,23 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 3,99 ppm'de yayvan dördümlü sinyal olarak gözlenirken, CH<sub>3</sub> grubu protonlarının sinyalleri ise 1,34 ppm'de üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.16. **5a** Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

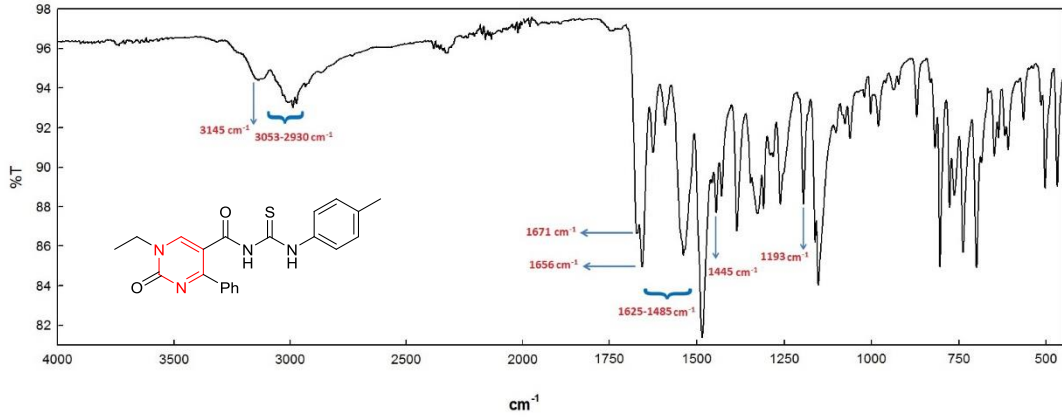
**5a** bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.16.) 179,2 ppm'de C=S (Tiyonil) grubunun sinyali, 171,5 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 166,5 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,3-111,0 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,5 ve 14,2 ppm'de ise sırasıyla  $\text{CH}_2$  (metilen grubu) ve  $\text{CH}_3$  gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.2. 1-etil-2-okso-4-fenil-N-(4-tolilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (**5b**) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



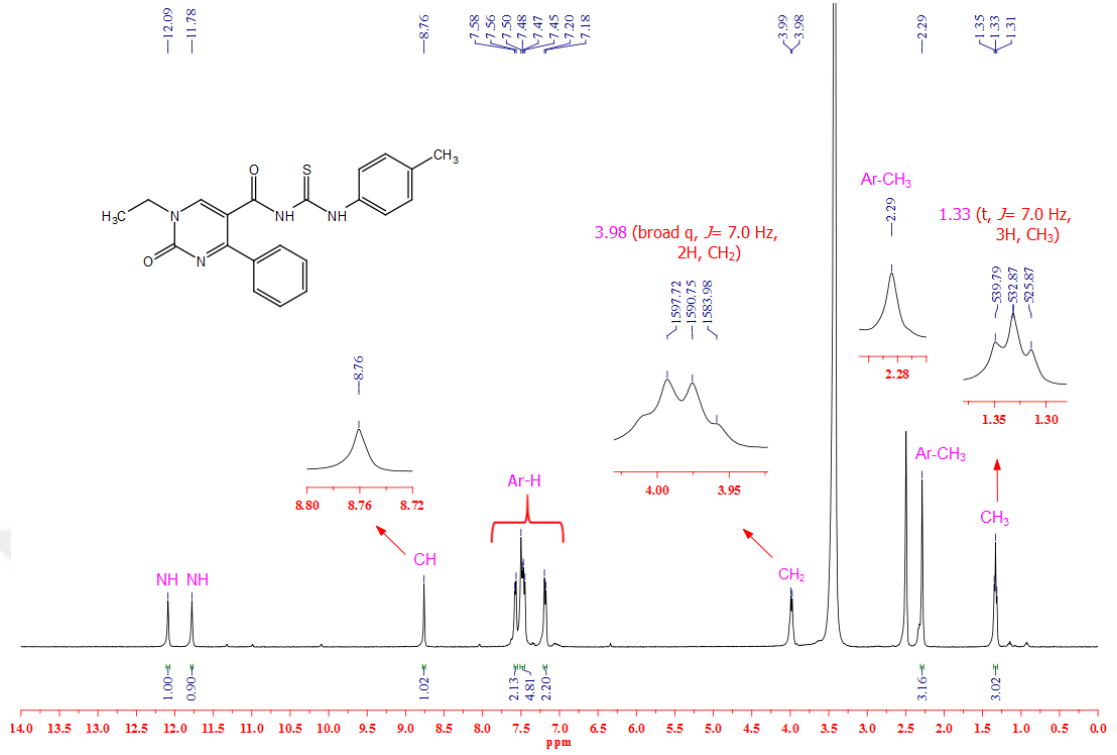
Şekil 3.17. **5b** bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile *p*-toluidin reaktifinin tepkimesinden % 80 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S yapısına uyduğu belirlendi.



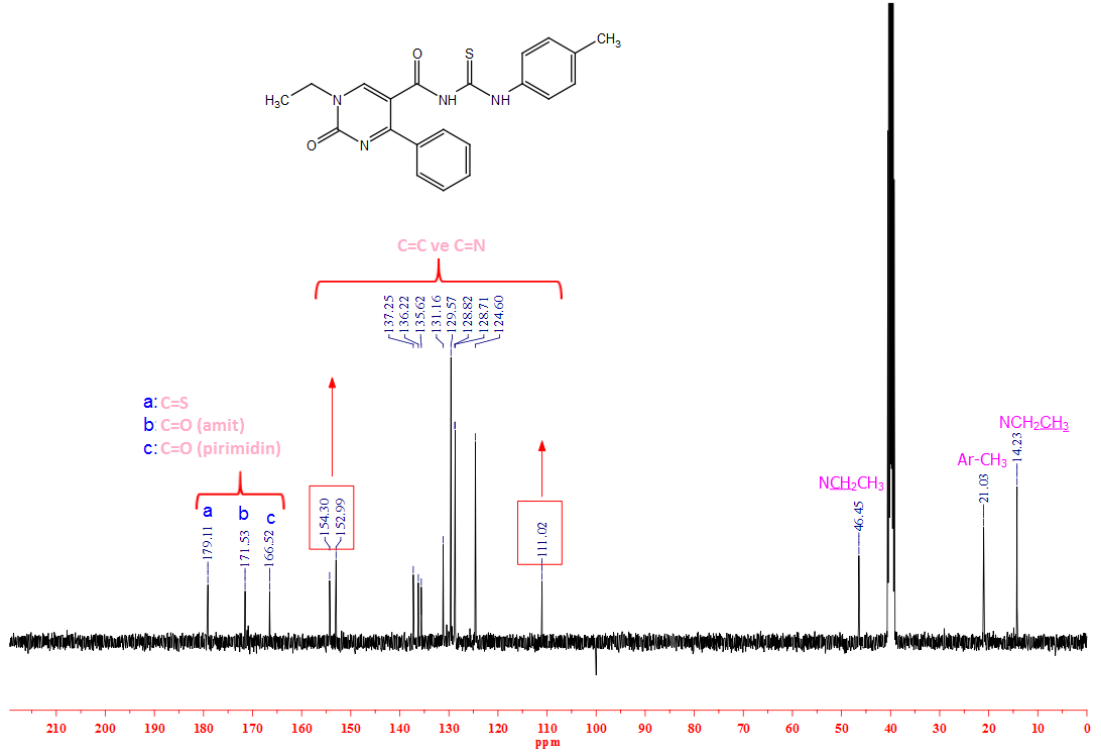
Şekil 3.18. **5b** bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.18.'de verilen ATR metodu ile alınmış **5b** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3145 cm<sup>-1</sup> de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine, 3053-2930 cm<sup>-1</sup> aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1671 cm<sup>-1</sup> ve 1656 cm<sup>-1</sup> de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir. 1624-1445 cm<sup>-1</sup> aralığındaki bantlar C=C ve C=N gerilme titreşimlerini, 1193 cm<sup>-1</sup> deki bant ise C=S gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.19.** **5b** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

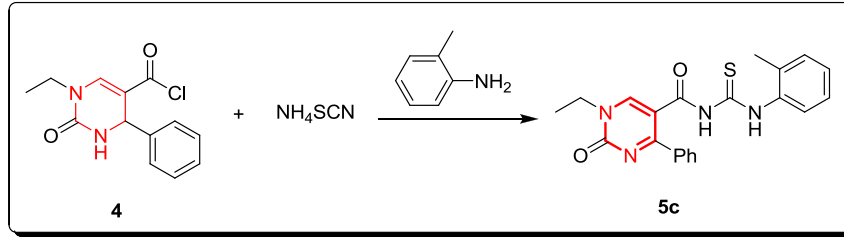
Şekil 3.19.'da verilen **5b** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,09 ve 11,78 ppm'de gözükten iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,76 ppm'de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. Dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,58-7,18 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 3,98 ppm'de (*J* = 7,0 Hz) yayvan dörtlü sinyal olarak gözlenmektedir. *p*-disübstitüe benzen halkasındaki metil protonlarının sinyali 2,29 ppm'de tekli sinyal olarak görülürken, etil grubundaki CH<sub>3</sub> protonlarının sinyalleri ise 1,33 ppm'de (*J* = 7,0 Hz) üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.20. **5b** Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

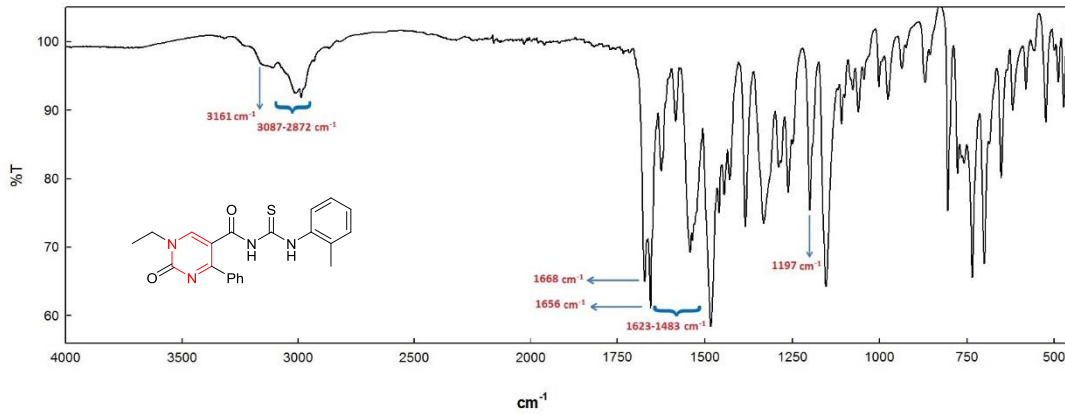
**5b** bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.20.) 179,1 ppm'de  $\text{C}=\text{S}$  grubunun sinyali, 171,5 ppm'de  $\text{C}=\text{O}$  (amit) grubunun sinyali, 166,5 ppm'de  $\text{C}=\text{O}$  (pirimidin) grubunun sinyali, 154,3-111,0 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,4 ve 21,0 ppm'de sırasıyla  $\text{CH}_2$  (metilen grubu) ve  $\text{Ar-CH}_3$  gruplarının sinyalleri yer almaktadır. 14,2 ppm de ise etil grubundaki  $\text{CH}_3$  karbonuna ait sinyal yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.3. 1-etil-2-okso-*N*-(2-tolilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-karboks amit (**5c**) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



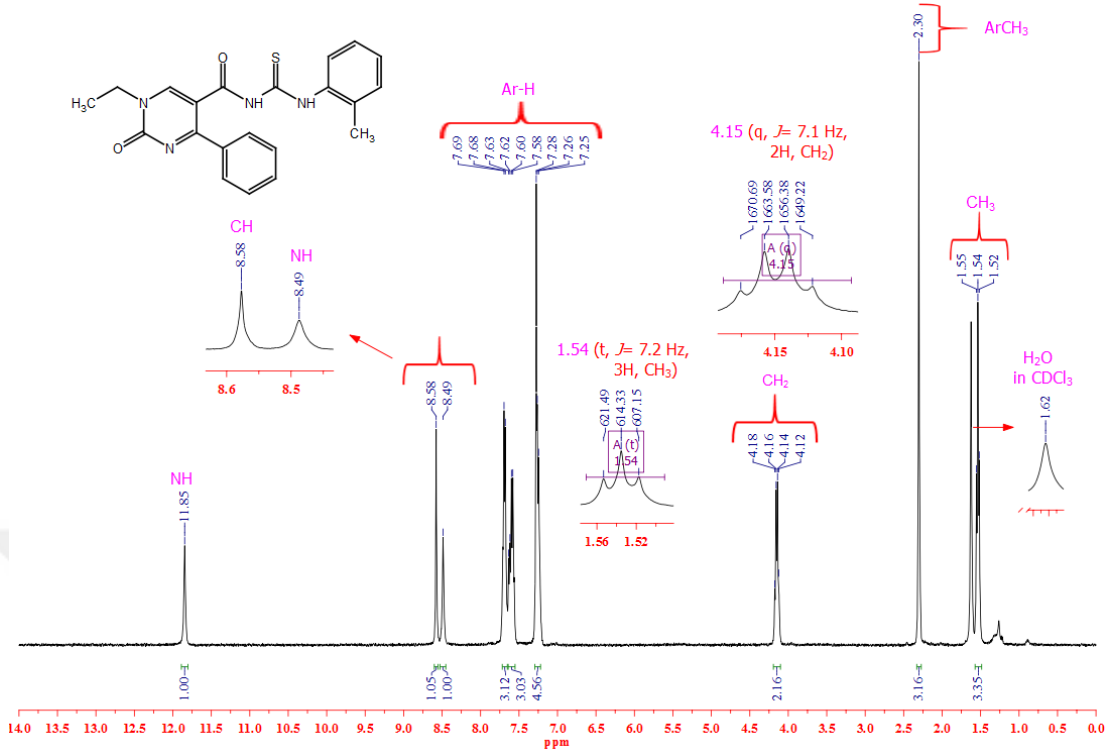
Şekil 3.21. **5c** Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile *o*-toluidin tepkimesinden % 76 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  yapısına uyduğu belirlendi.



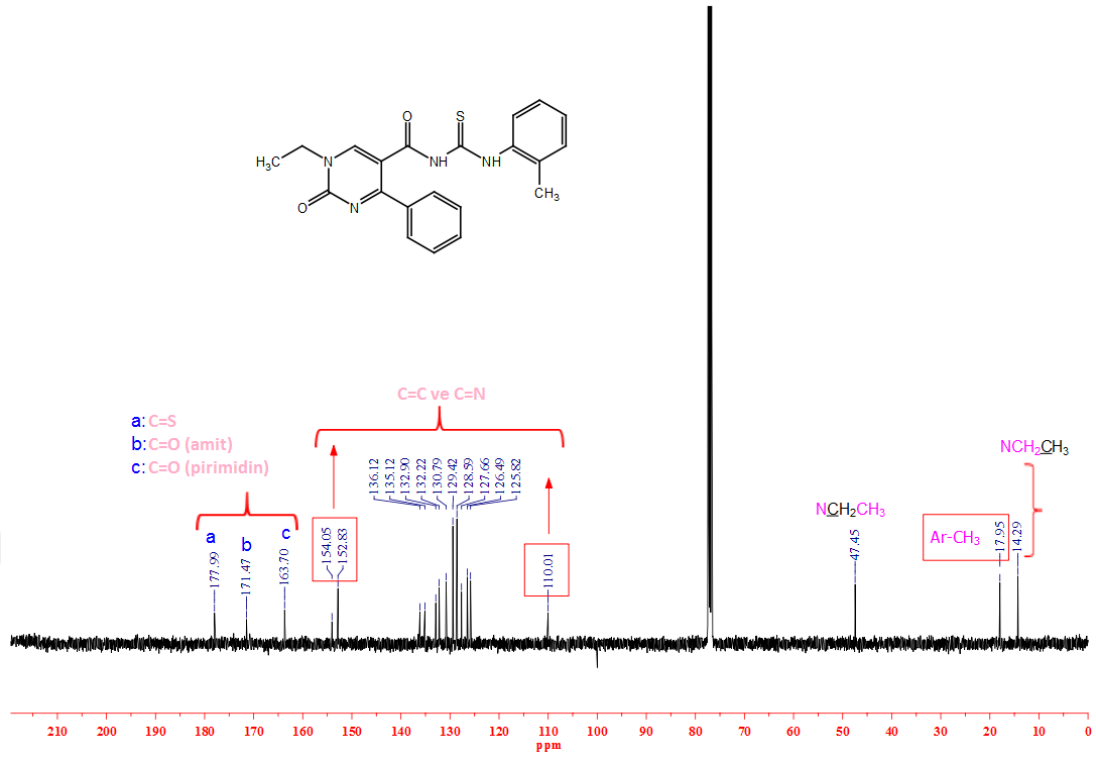
Şekil 3.22. **5c** Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.22.'de verilen ATR metodu ile alınmış **5c** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3161  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine, 3087-2872  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1668 $\text{cm}^{-1}$  ve 1656  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir. 1621-1483  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar C=C ve C=N gerilme titreşimlerini, 1197  $\text{cm}^{-1}$  deki bant ise C=S gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.23.** 5c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

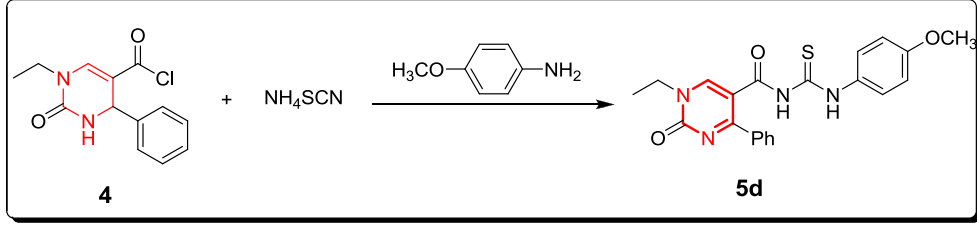
Şekil 3.23.'de verilen 5c bileşiğinin CDCl<sub>3</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 11,85 ve 8,49 ppm'de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,58 ppm'de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. Dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,69-7,25 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 4,15 ppm'de ( $J= 7,1$  Hz) dördümlü sinyal olarak gözlenmektedir. *p*-disüstitüe benzen halkasındaki metil protonlarının sinyali 2,30 ppm'de tekli sinyal olarak görülürken, etil grubundaki CH<sub>3</sub> protonlarının sinyalleri ise 1,54 ppm'de ( $J= 7,2$  Hz) üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.24. 5c Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

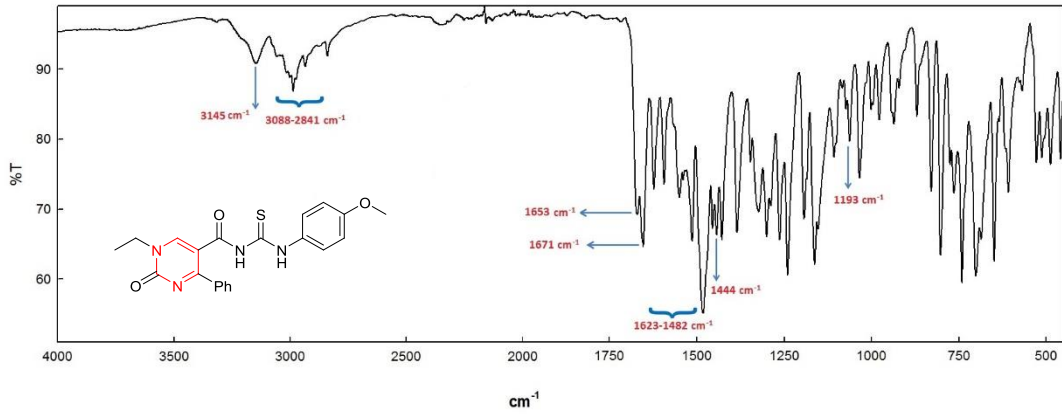
5c bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.24.) 178,0 ppm'de C=S (Tiyonil) grubunun sinyali, 171,5 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 163,7 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,0-110,0 ppm aralığında ise on üç tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 47,4 ve 18,0 ppm'de sırasıyla  $\text{CH}_2$  (metilen grubu) ve Ar- $\text{CH}_3$  gruplarının sinyalleri yer almaktadır. 14,3 ppm de ise etil grubundaki  $\text{CH}_3$  karbonuna ait sinyal yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.4. 1-etil-N-(4-metoksifenilkarbamotiyonil)-2-okso-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5d) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



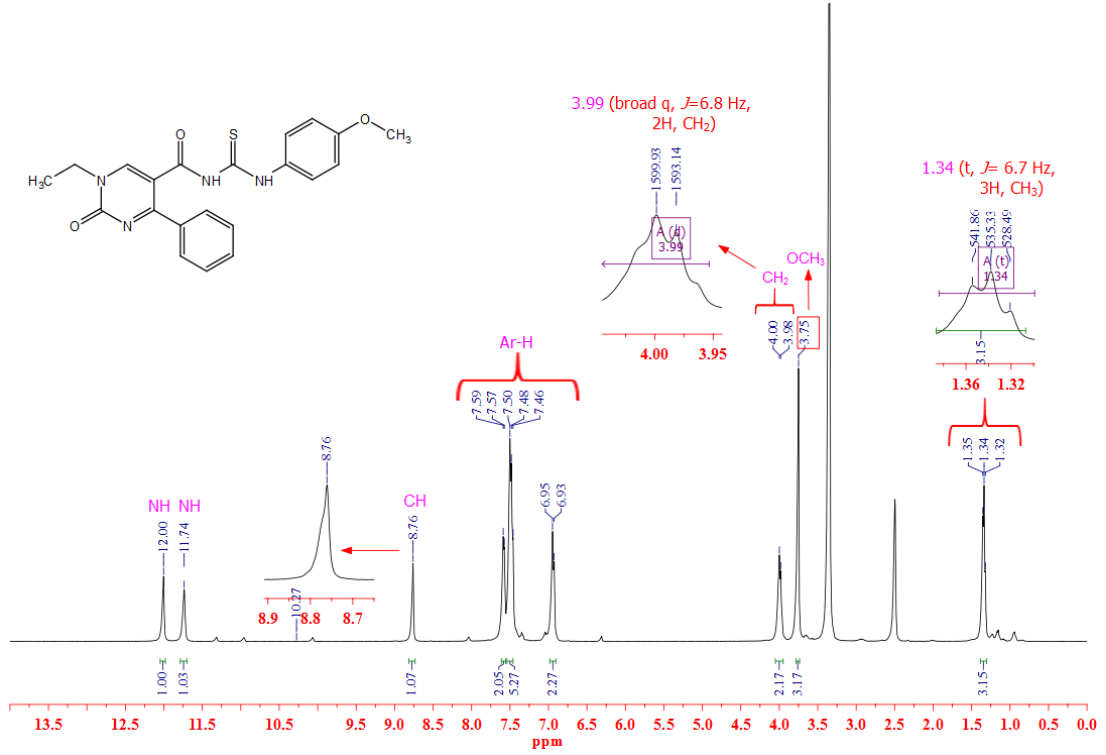
Şekil 3.25. 5d Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile 4-metoksi anilin reaktifinin tepkimesinden % 68 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $C_{21}H_{20}N_4O_3S$  yapısına uyduğu belirlendi.



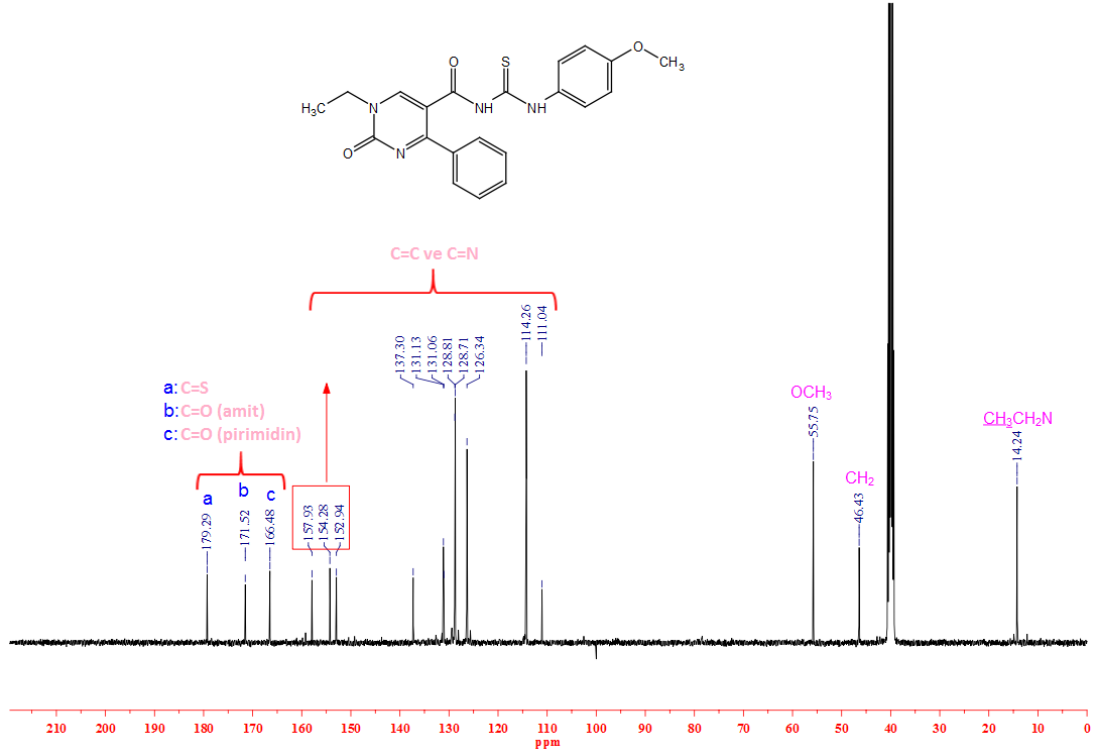
Şekil 3.26. 5d Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.26.'da verilen ATR metodu ile alınmış **5d** bileşiğinin FT-IR spektrumunda  $3145\text{ cm}^{-1}$ de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine,  $3088\text{-}2841\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine,  $1671\text{ cm}^{-1}$  ve  $1653\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir.  $1623\text{-}1444\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar  $C=C$  ve  $C=N$  gerilme titreşimlerini,  $1193\text{ cm}^{-1}$  deki bant ise  $C=S$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.27.** 5d Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

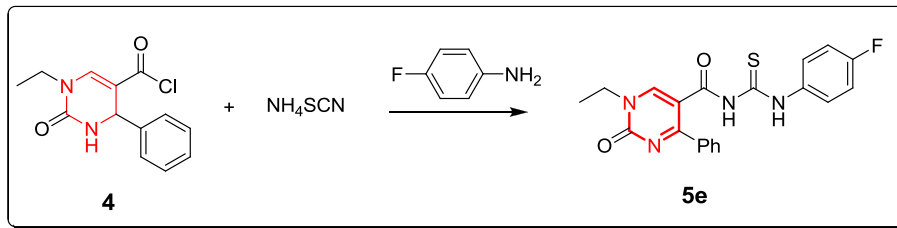
Şekil 3.27.'de verilen 5d bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  çözücüsü içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 12,03 ve 11,74 ppm'de gözükten iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,76 ppm'de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. Dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,59-6,93 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen ( $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ) protonlarının sinyalleri 3,99 ppm'de ( $J= 6,8$  Hz) yayvan dördütlü sinyal olarak gözlenmektedir. Metoksi grubu ( $\text{OCH}_3$ ) protonlarının sinyali 3,75 ppm'de tekli sinyal olarak görülürken, etil grubundaki  $\text{CH}_3$  protonlarının sinyalleri ise 1,34 ppm'de ( $J= 6,7$  Hz) üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.28. 5d Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

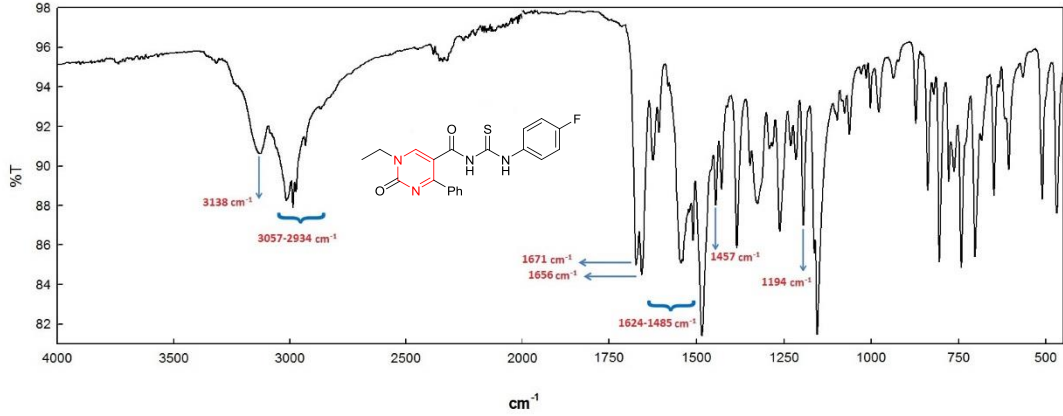
5d bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.28.) 179,3 ppm'de C=S (Tiyonil) grubunun sinyali, 171,5 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 166,5 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 157,9-111,0 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 55,8 ppm de OCH<sub>3</sub> grubunun sinyali, 46,4 ve 14,2 ppm'de ise sırasıyla CH<sub>2</sub> (metilen) ve CH<sub>3</sub> (metil) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, <sup>1</sup>H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.5. 1-etil-N-(4-florofenilkarbamotiyonil)-2-okso-4-fenil- 1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5e) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



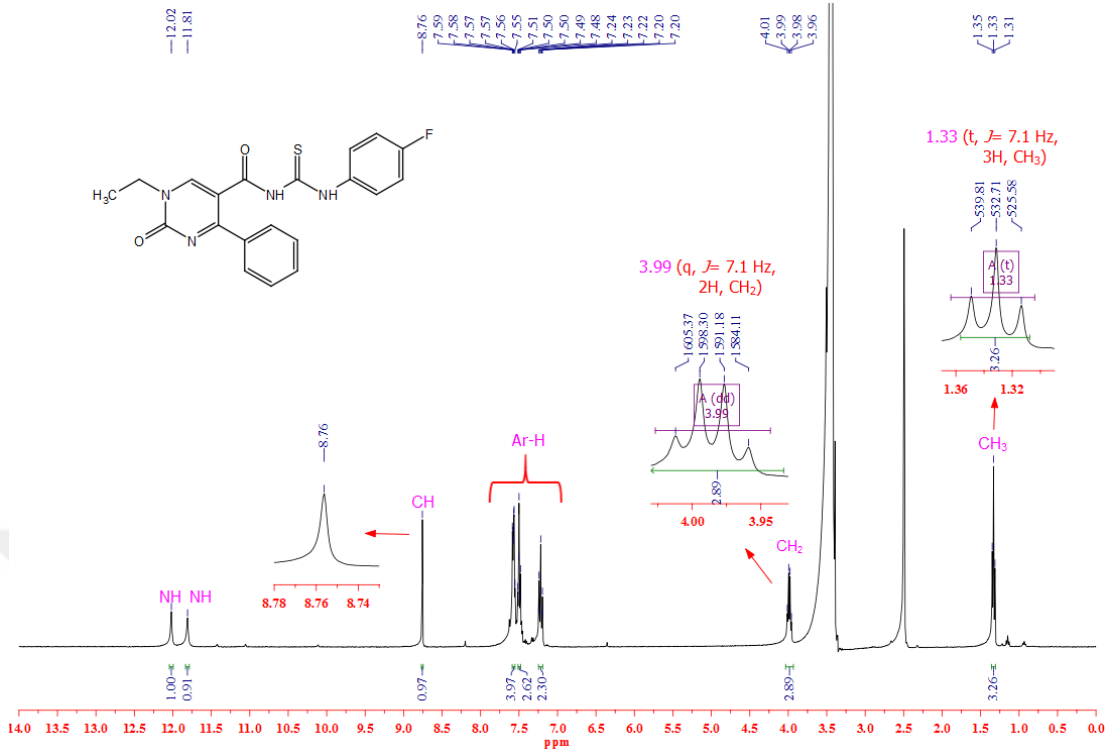
Şekil 3.29. 5e Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile 4-flor anilin reaktifinin tepkimesinden % 75 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$  yapısına uyduğu belirlendi.



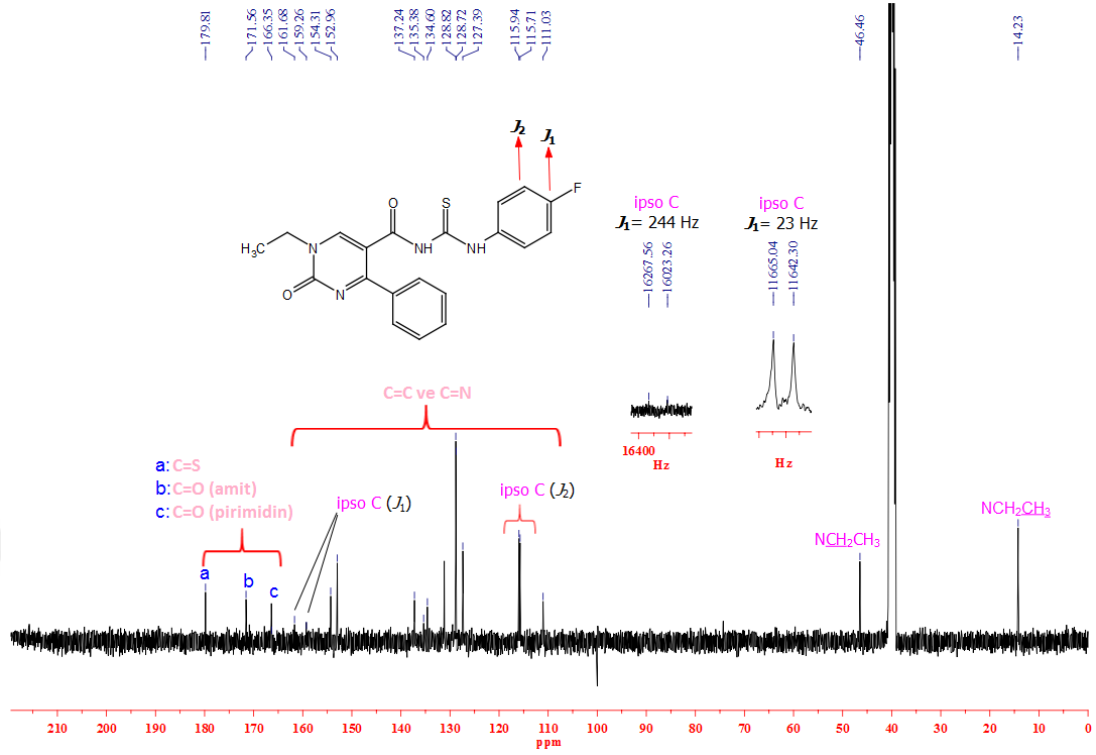
**Şekil 3.30. 5e Bileşiğinin IR spektrumu**

Şekil 3.30.'da verilen ATR metodu ile alınmış **5e** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3138  $cm^{-1}$  de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine, 3057-2934  $cm^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1671  $cm^{-1}$  ve 1656  $cm^{-1}$  de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir. 1624-1485  $cm^{-1}$  aralığındaki bantlar C=C ve C=N gerilme titreşimlerini, 1194  $cm^{-1}$  deki bant ise C-S gerilme titreşimini temsil etmektedir.



Şekil 3.31. 5e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

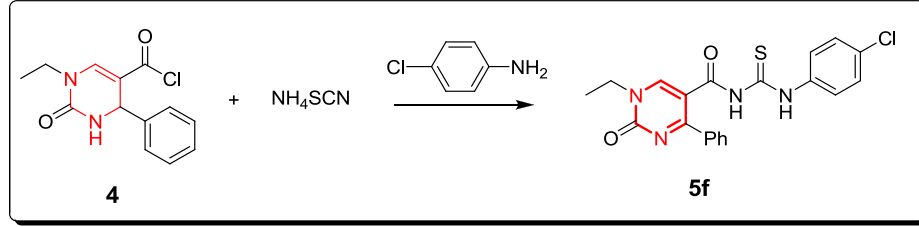
Şekil 3.31.'de verilen 5e bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,02 ve 11,81 ppm'de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,76 ppm'de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. Dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,59-7,20 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 3,99 ppm'de (*J*= 7,1 Hz) dördümlü sinyal olarak gözlenirken, metil grubu (CH<sub>3</sub>-) protonlarının sinyalleri ise 1,33 ppm'de (*J*= 7,1 Hz) üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.32. 5e Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

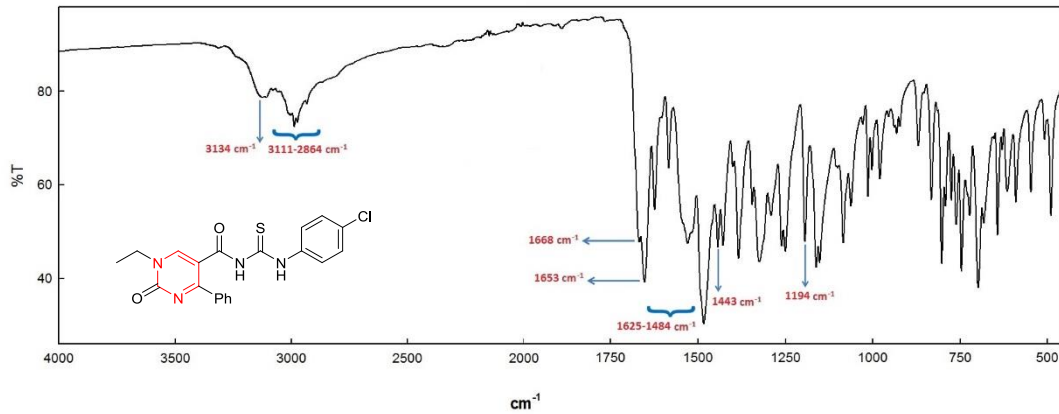
5e bileşiğinin DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.32.) 179,8 ppm'de C=S (Tiyonil) grubunun sinyali, 171,6 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 166,4 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 160,5 ppm' de ( $J_1=244$  Hz, ipso C) ise ipso C atomunun ikili sinyali görülmektedir. 159,3-111,0 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,5 ve 14,2 ppm'de ise sırasıyla CH<sub>2</sub> (metilen grubu) ve CH<sub>3</sub> (metil) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.6. *N*-(4-klorofenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (**5f**) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



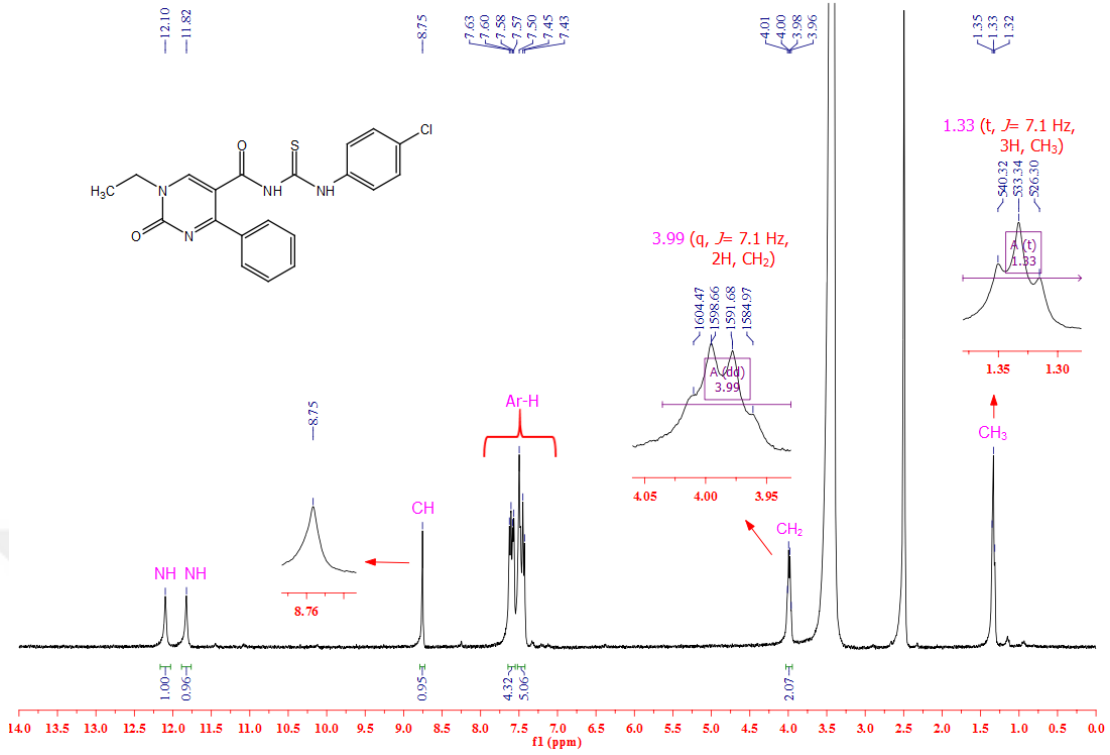
Şekil 3.33. **5f** Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile 4-kloro anilin reaktifinin tepkimesinden % 70 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $C_{20}H_{17}ClN_4O_2S$  yapısına uyduğu belirlendi.



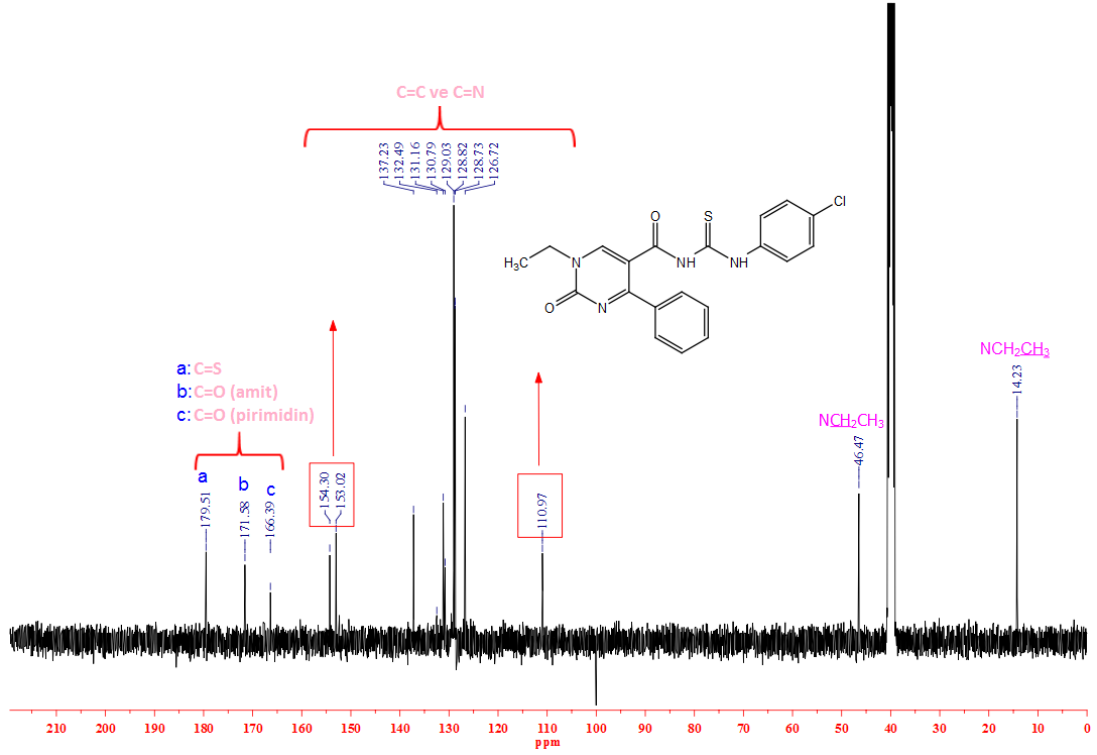
Şekil 3.34. **5f** Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.33.'de verilen ATR metodu ile alınmış **5f** bileşiğinin FT-IR spektrumunda  $3134\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine,  $3111\text{-}2864\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine,  $1668\text{ cm}^{-1}$  ve  $1653\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir.  $1625\text{-}1443\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar  $C=C$  ve  $C=N$  gerilme titreşimlerini,  $1194\text{ cm}^{-1}$  deki bant ise  $C=S$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.35.** **5f** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

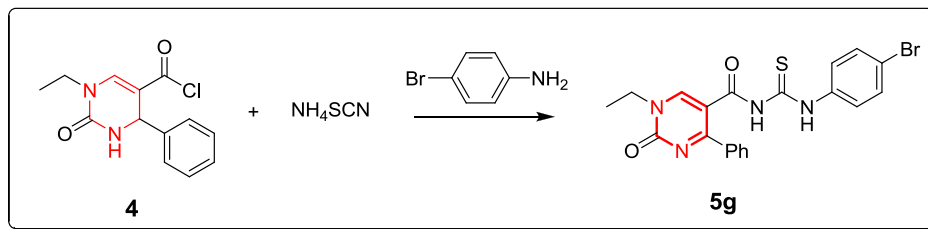
Şekil 3.35.'de verilen **5f** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,10 ve 11,82 ppm'de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,75 ppm'de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. Dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,63-7,43 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 3,99 ppm'de ( $J= 7,1$  Hz) dördümlü sinyal olarak gözlenirken, metil grubu (CH<sub>3</sub>-) protonlarının sinyalleri ise 1,33 ppm'de ( $J= 7,1$  Hz) üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.36. 5f Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

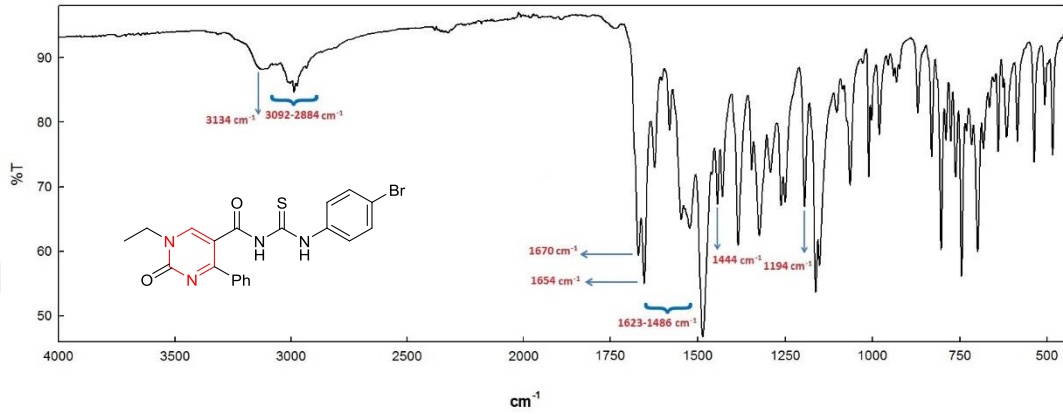
5f bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.36.) 179,5 ppm'de C=S (tanyonil) grubunun sinyali, 171,6 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 166,4 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,3-111,0 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,5 ve 14,2 ppm'de ise sırasıyla CH<sub>2</sub> (metilen grubu) ve CH<sub>3</sub> (metil) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, <sup>1</sup>H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.7. N-(4-bromofenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil- 1,2-dihidropirimi din-5-karboksamit (5g) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



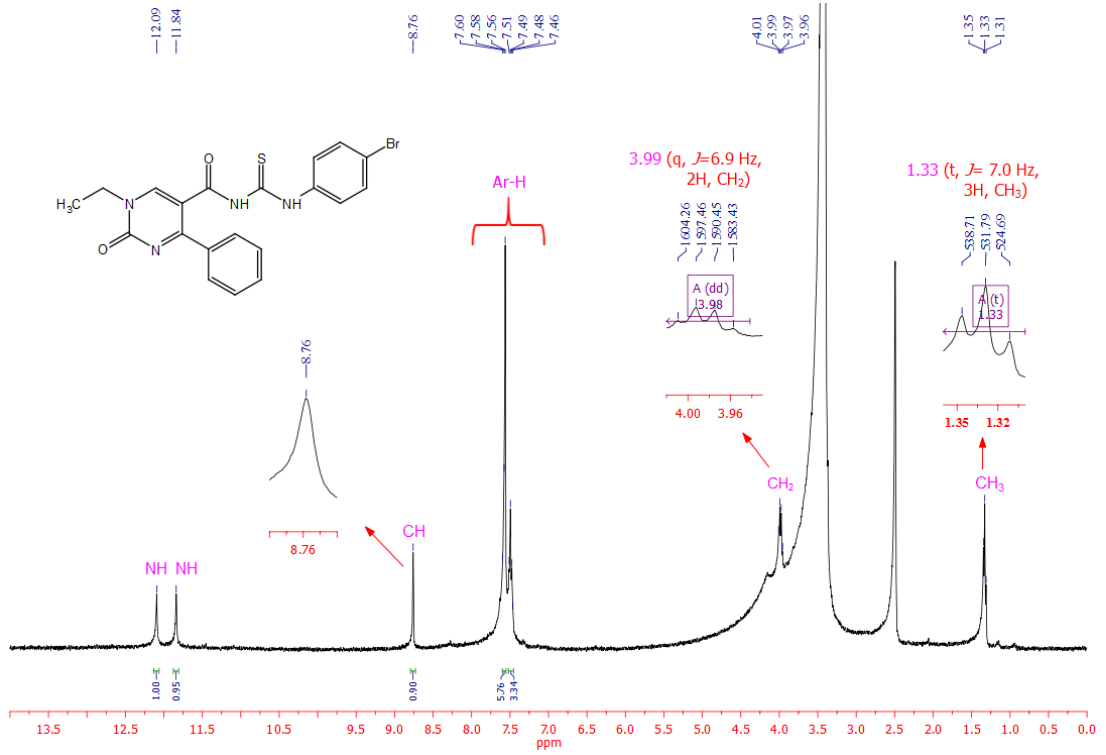
Şekil 3.37. 5g Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile 4-brom anilin tepkimesinden % 71 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $C_{20}H_{17}BrN_4O_2$  yapısına uyduğu belirlendi.



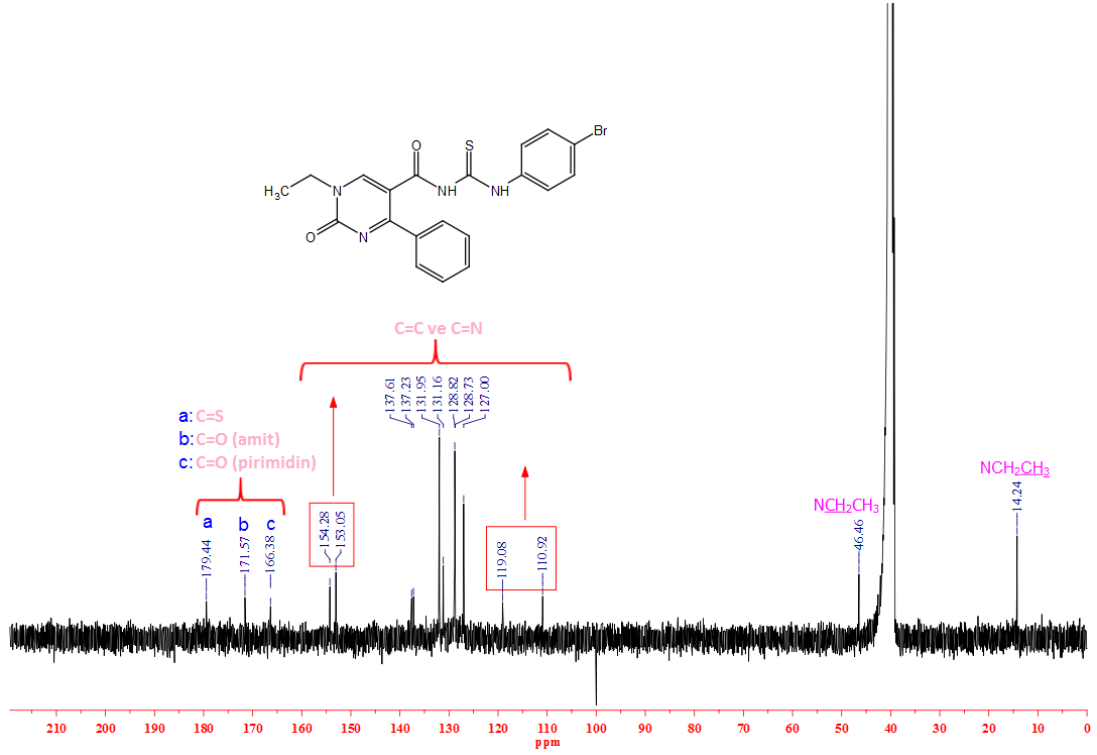
**Şekil 3.38.** **5g** Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.37.'de verilen ATR metodu ile alınmış **5g** bileşiğinin FT-IR spektrumunda  $3134\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine,  $3092\text{-}2884\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine,  $1670\text{ cm}^{-1}$  ve  $1654\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir.  $1623\text{-}1444\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar  $C\equiv C$  ve  $C\equiv N$  gerilme titreşimlerini,  $1194\text{ cm}^{-1}$  deki bant ise  $C\equiv S$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.39.** **5g** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

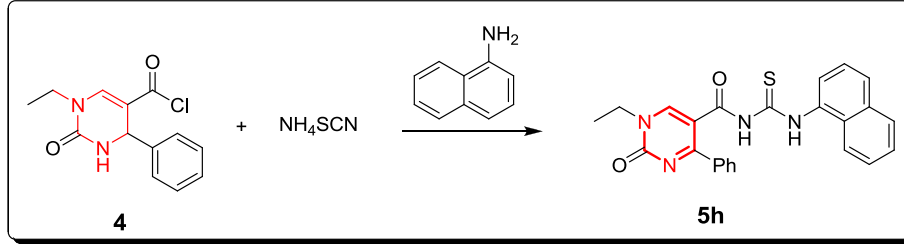
Şekil 3.39.'da verilen **5g** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,09 ve 11,84 ppm'de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,76 ppm'de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. Dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,60-7,46 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 3,99 ppm'de (*J*= 6,9 Hz) dördümlü sinyal olarak görülürken, metil grubu (CH<sub>3</sub>-) protonlarının sinyalleri ise 1,33 ppm'de (*J*= 7,0 Hz) üçlü sinyal olarak görülmektedir.



Şekil 3.40. 5g Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

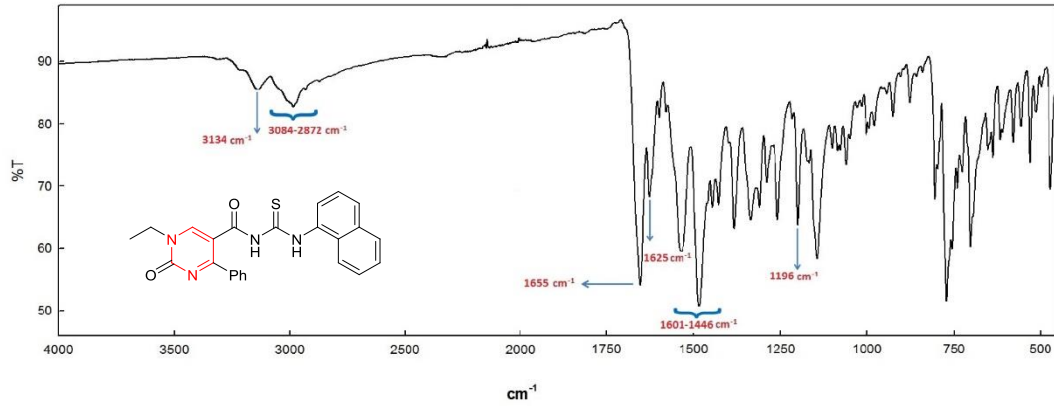
5g bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.40.) 179,4 ppm'de C=S (tanyonil) grubunun sinyali, 171,6 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 166,4 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,3-110,9 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,5 ve 14,2 ppm'de ise sırasıyla CH<sub>2</sub> (metilen grubu) ve CH<sub>3</sub> (metil) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, <sup>1</sup>H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.8. 1-etil-N-(2-(naftalin-1-il) hidrazinkarbomotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidro pirimidin-5-karboksamit (5h) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



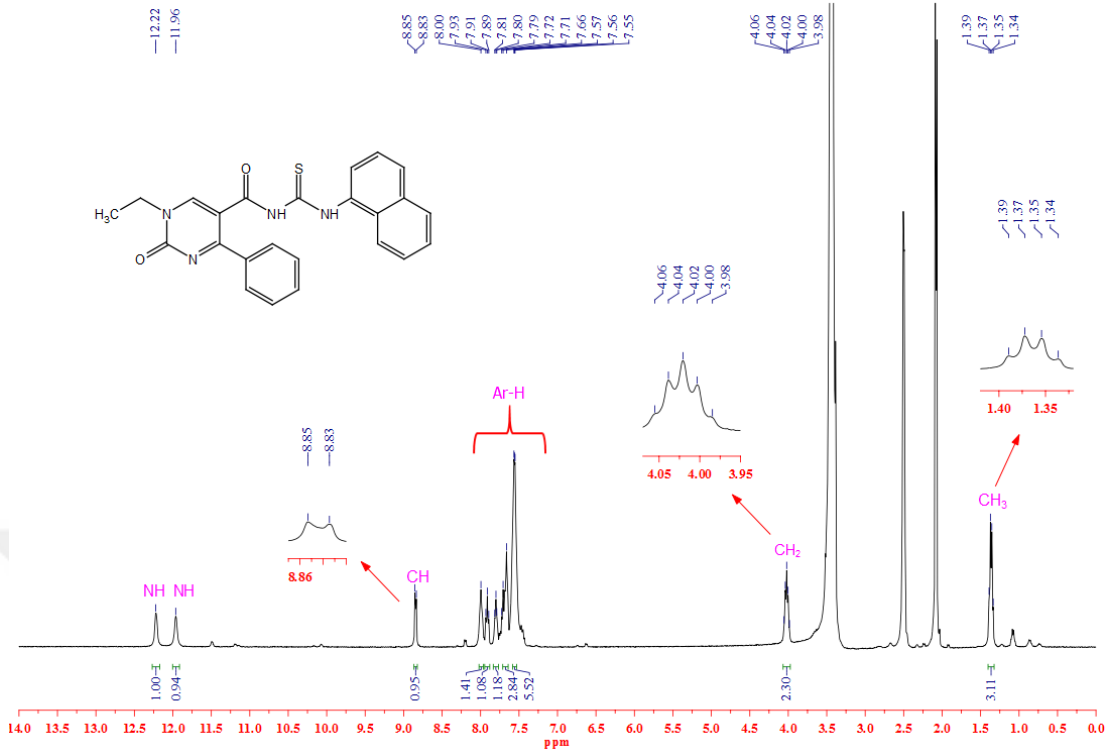
Şekil 3.41. 5h Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile naftil amin reaktifinin tepkimesinden % 70 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $C_{24}H_{20}N_4O_2S$  yapısına uyduğu belirlendi.



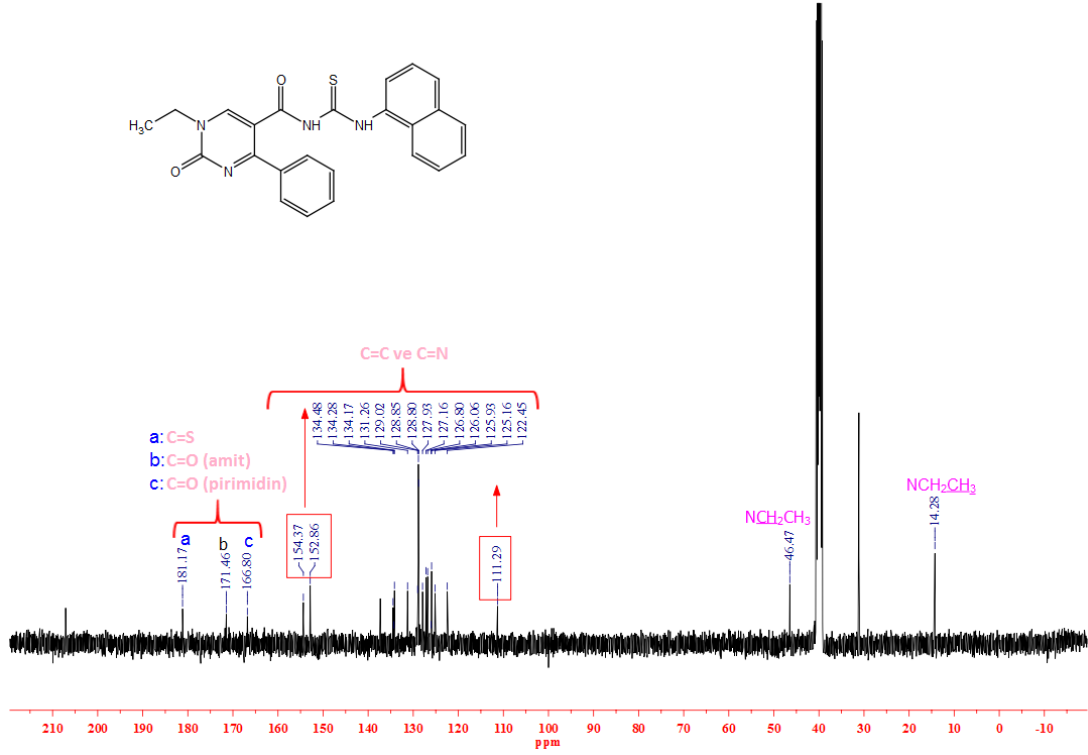
Şekil 3.42. 5h Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.42.'de verilen ATR metodu ile alınmış **5h** bileşiğinin FT-IR spektrumunda  $3134\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine,  $3084\text{-}2872\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunan bantlar aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine,  $1655\text{ cm}^{-1}$  ve  $1625\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir.  $1601\text{-}1446\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki bantlar  $C\equiv C$  ve  $C\equiv N$  gerilme titreşimlerini,  $1196\text{ cm}^{-1}$  deki bant ise  $C\equiv S$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.43.** **5h** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

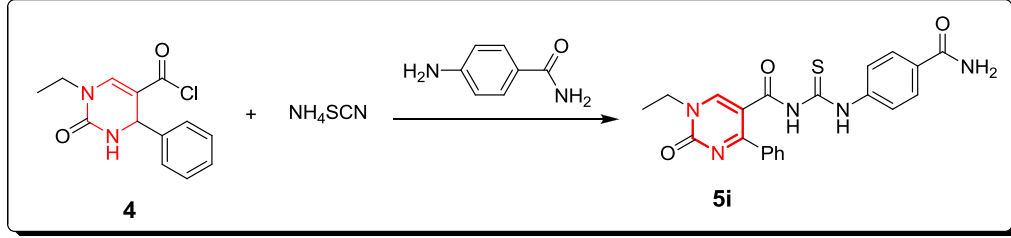
Şekil 3.43.'de verilen **5h** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,22 ve 11,96 ppm'de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,84 ppm'de görülen yayvan tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. On iki hidrojen atomuna karşılık gelen 8,00-7,55 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 4,02 ppm'de yayvan dördütlü sinyal olarak görülürken, metil grubu (CH<sub>3</sub>-) protonlarının sinyalleri ise 1,36 ppm'de yayvan üçlü sinyal olarak görülmektedir.



Şekil 3.44. **5h** Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

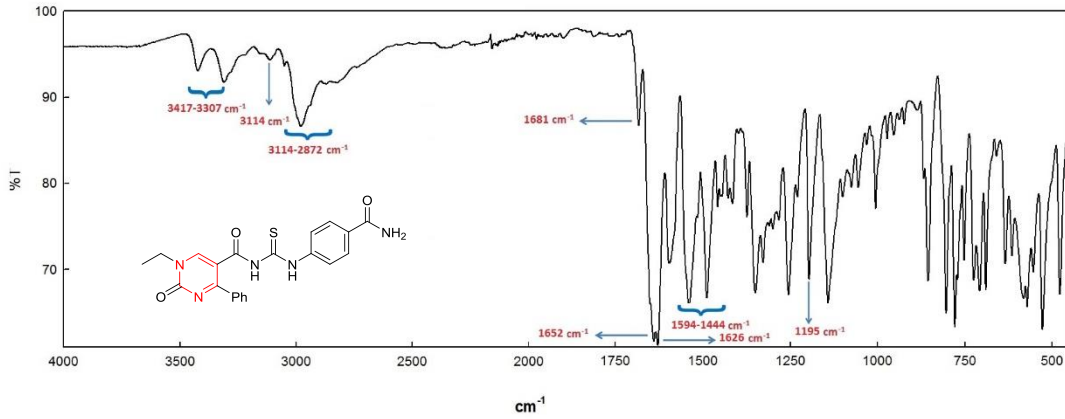
**5h** bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.44.) 181,2 ppm'de C=S (tanyonil) grubunun sinyali, 171,5 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 166,8 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,4-111,3 ppm aralığında on yedi tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,5 ve 14,3 ppm'de ise sırasıyla  $\text{CH}_2$  (metilen grubu) ve  $\text{CH}_3$  (metil) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.9. *N*-(4-karbamoilfenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-1,2- dihidropirimidin-5-karboksamit (**5i**) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



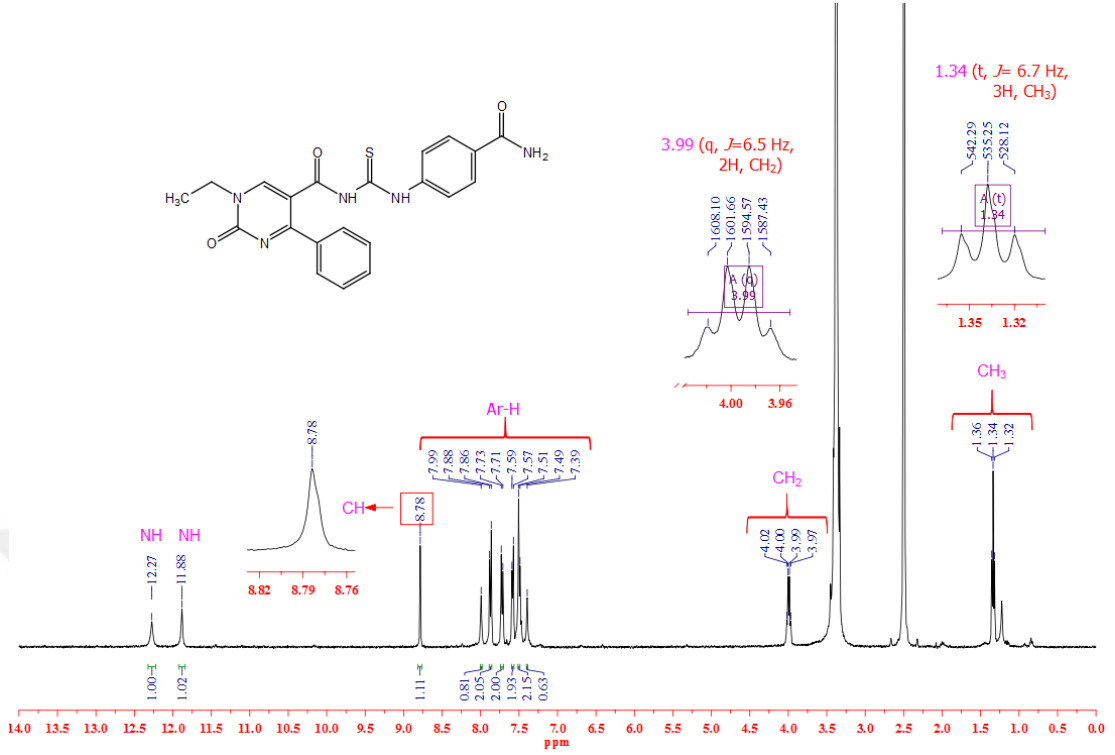
Şekil 3.45. **5i** Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile 4-amino benzamit reaktifinin tepkimesinden % 73 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $C_{21}H_{19}N_5O_3S$  yapısına uyduğu belirlendi.



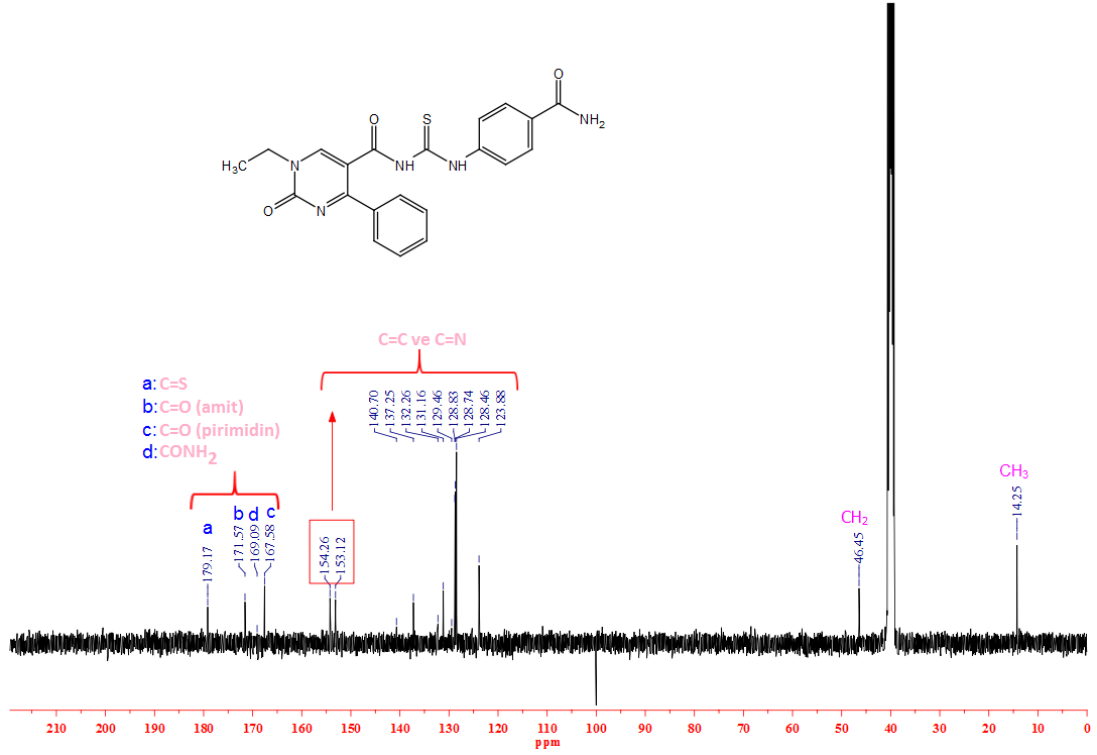
Şekil 3.46. **5i** Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.46.'da verilen ATR metodu ile alınmış **5i** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3419 ve 3307  $cm^{-1}$  de görülen ikili bant  $NH_2$  gerilme titreşimine; 3114  $cm^{-1}$  de görülen bant N-H gerilme titreşimine; 3114-2872  $cm^{-1}$  aralığında görülen bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine; 1681  $cm^{-1}$  ve 1652  $cm^{-1}$  de görülen bantlar moleküldeki karbonil gruplarının gerilme titreşimlerine (CO: amit), 1626  $cm^{-1}$  de görülen bant ise moleküldeki pirimidin halkasında yer alan karbonil grubunun (CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir. 1594-1444  $cm^{-1}$  aralığındaki bantlar  $C=C$  ve  $C=N$  gerilme titreşimlerini, 1195  $cm^{-1}$  deki bant ise  $C=S$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.47. 5i Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**

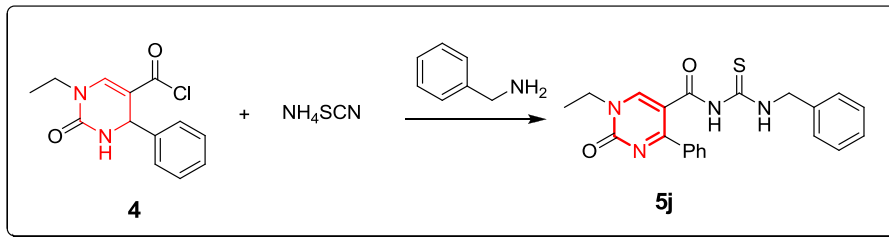
Şekil 3.47.'de verilen **5i** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,27 ve 11,88 ppm'de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,78 ppm'de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. Dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,99-7,39 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etil grubundaki metilen (–NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 3,99 ppm'de (*J*= 6,5 Hz) dördümlü sinyal olarak görülürken, metil grubu (CH<sub>3</sub>–) protonlarının sinyalleri ise 1,34 ppm'de (*J*= 6,7 Hz) üçlü sinyal olarak görülmektedir.



Şekil 3.48. 5i Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

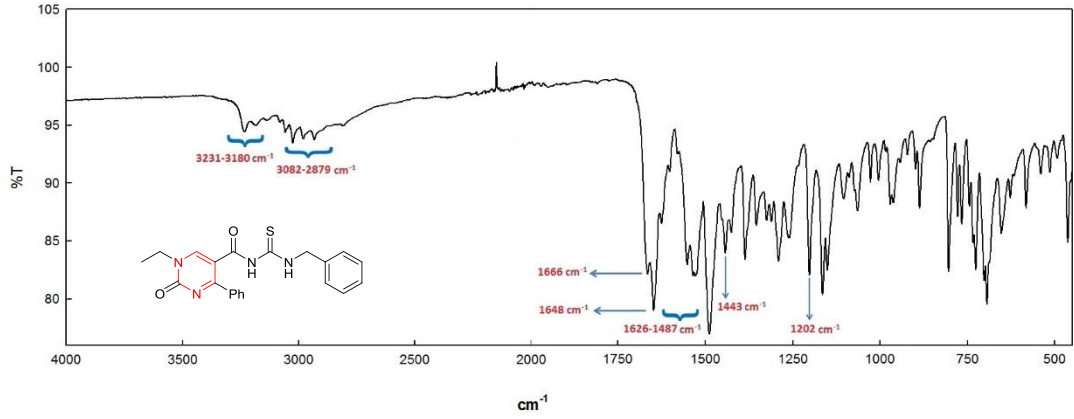
5i bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.48.) 179,2 ppm'de C=S (tiyonil) grubunun sinyali, 171,6 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 169,1 ppm' de (amit,  $\text{CONH}_2$ ) grubunun sinyali, 167,6 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,3-123,9 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,4 ve 14,2 ppm'de ise sırasıyla  $\text{CH}_2$  (metilen grubu) ve  $\text{CH}_3$  (metil) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H}$ -NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

### 3.6.10. N-(benzilkarbamo tiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidro pirimidin-5-karboksamit (5j) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



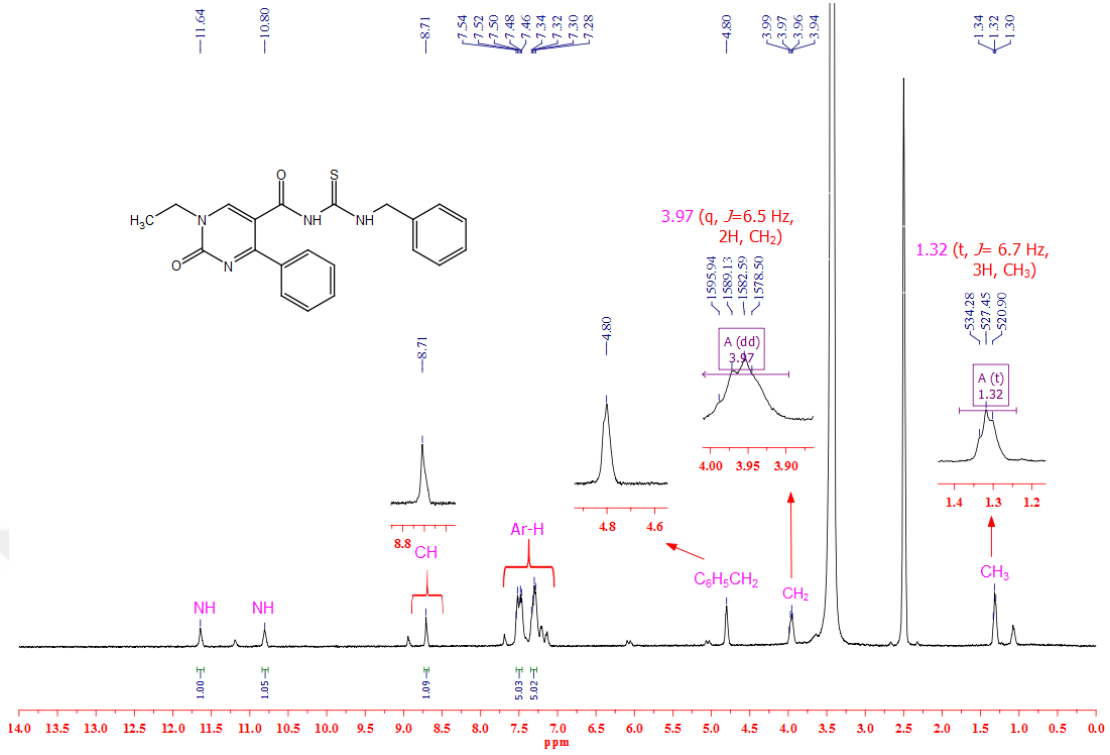
Şekil 3.49. 5j Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre, **4** bileşiği ile benzil amin reaktifinin tepkimesinden % 74 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün  $C_{21}H_{20}N_4O_2S$  yapısına uyduğu belirlendi.



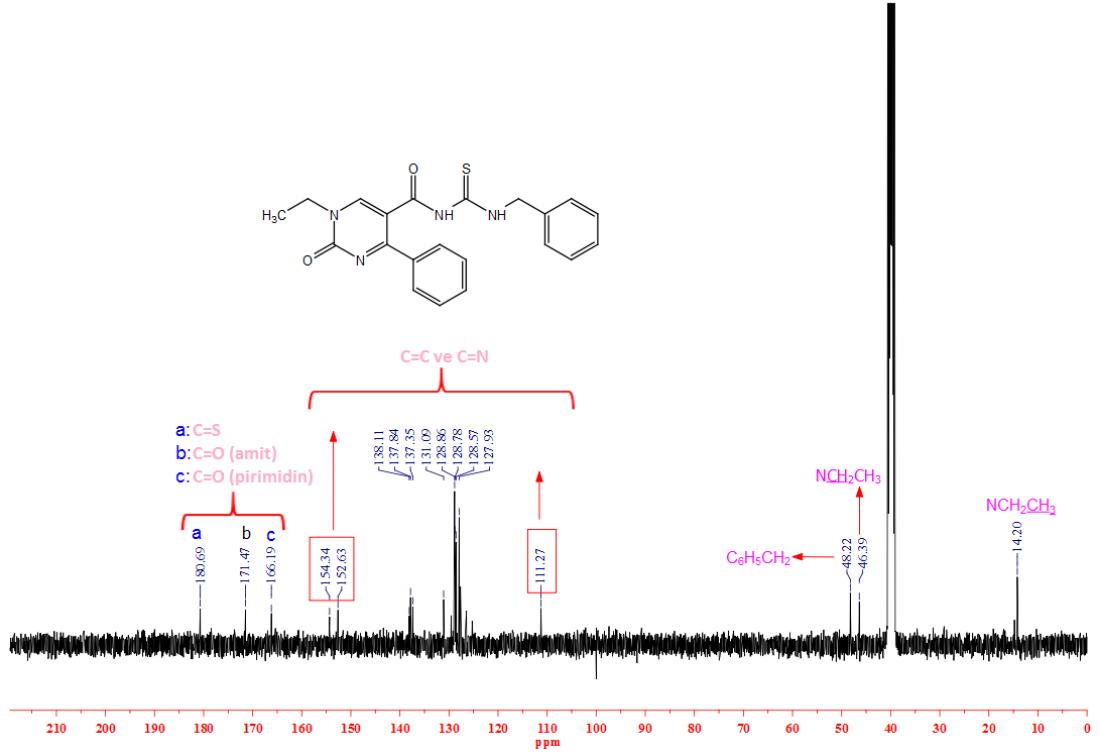
**Şekil 3.50. 5j Bileşiğinin IR spektrumu**

Şekil 3.49.'da verilen ATR metodu ile alınmış **5j** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3231 ve 3180  $cm^{-1}$  de görülen bantlar N-H gerilme titreşimlerine, 3082-2879  $cm^{-1}$  aralığında görülen bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine, 1666  $cm^{-1}$  ve 1648  $cm^{-1}$  de gözlenen bantlar ise sırasıyla moleküldeki karbonil gruplarının (CO: amit, CO: pirimidin halkası) gerilme titreşimlerine aittir. 1626-1443  $cm^{-1}$  aralığındaki bantlar ise  $C=C$  ve  $C=N$  gerilme titreşimlerini, 1202  $cm^{-1}$  deki bant ise  $C=S$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



**Şekil 3.51. 5j** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Şekil 3.51’de verilen **5j** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 11,64 ve 10,80 ppm’de görülen iki adet tekli sinyal N-H protonlarına aittir. 8,71 ppm’de görülen tekli sinyal pirimidin iskeletinde bulunan CH protonuna aittir. On hidrojen atomuna karşılık gelen 7,54-7,28 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Ayrıca benzil grubunda yer alan metilen (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-) protonlarının sinyalleri 4,80 ppm’de tekli sinyal olarak görülmektedir. Etil grubundaki metilen (-NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) protonlarının sinyalleri 3,97 ppm’de (*J* = 6,5 Hz) dördü sinyal olarak görülürken, metil grubu (CH<sub>3</sub>-) protonlarının sinyalleri ise 1,32 ppm’de (*J* = 6,7 Hz) üçlü sinyal olarak görülmektedir.

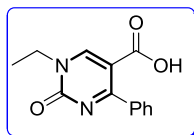


Şekil 3.52. 5j Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

5j bileşiğinin DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.52.) 180,7 ppm'de C=S (tanyonil) grubunun sinyali, 171,5 ppm'de C=O (amit) grubunun sinyali, 166,2 ppm'de C=O (pirimidin) grubunun sinyali, 154,3-111,3 ppm aralığında on bir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 48,2 ppm, 46,4 ppm ve 14,2 ppm'de ise sırasıyla benzil (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), CH<sub>2</sub> (metilen grubu) ve CH<sub>3</sub> (metil) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller,  $^1\text{H-NMR}$  ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

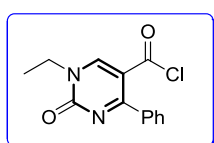
## 4. BULGULAR

### 4.1. 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit bileşiği (3)



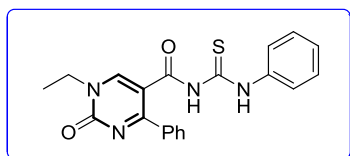
Etil 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilat (2) bileşiği, NaOH'ın bütanoldeki bazik çözeltisi (50 mL) ve 10 mL HCl-H<sub>2</sub>O (1:1) kullanılarak 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit (3) bileşiği elde edildi. Elde edilen beyaz renkli ham ürün dietiletere alındıktan sonra DMF-H<sub>2</sub>O (10:1) çözücü çifti ile kristallendirildi. Sonra 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Verim 44%, E.N: 248 °C, FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3126-2989 (alifatik ve Aril C-H), 1718 (C=O, asit), 1619 (C=O, üre), 1597-1453 (C=C ve C=N). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 12,86 (birli, <sup>1</sup>H, OH), 8,86 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,49-7,40 (çoklu, 5H, Ar-H), 4,00 (dörtlü, *J*= 7,1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,29 (üçlü, *J*= 7,1 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 173,3 (C=O, asit), 165,5 (C=O, üre), 154,4; 154,4; 138,6; 130,4; 128,8; 128,1; 108,7 (C=C ve C=N), 46,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (244,25 g/mol): C, 63,93; H, 4,95; N, 11,47. Bulunan: C, 63,87; H 4,66; N, 11,15 %.

### 4.2. 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karbonil klorür bileşiği (4)



1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit (3) ve tiyonil klorür kullanılarak beyaz renkli 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karbonil klorür (4) bileşiği elde edildi. Elde edilen ham ürün dietiletere alındı. Sonra 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Verim 76%, E.N: 233-234 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3065-2972 (alifatik ve Aril C-H), 1760 (C=O, asit klorür), 1683 (C=O, üre), 1616-1461 (C=C ve C=N). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8,86 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,49-7,40 (çoklu, 5H, Ar-H), 4,00 (dörtlü, *J*= 6,9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,29 (üçlü, *J*= 7,0 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 173,2 (C=O, asit klorür), 165,4 (C=O, üre), 154,4; 154,4; 138,5; 130,4; 128,8; 128,1; 108,8 (C=C ve C=N), 46,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (262,69 g/mol): C, 59,44; H, 4,22; N, 10,66. Bulunan: C, 59,24; H 4,17; N, 10,73 %.

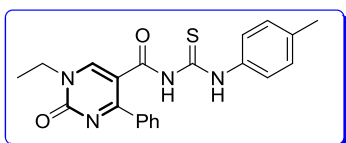
#### 4.3. 1-etil-2-okso-4-fenil-N-(fenilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5a)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,093 g anilin kullanılarak, 1-etil-2-okso-4-fenil-N-(fenilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5-

karboksamit (**5a**) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 83), erime noktası: 233-234 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3161 (NH), 3095-2934 (alifatik ve Aril C-H), 1674 (C=O, amit), 1662 (C=O, üre), 1623-1479 (C=C ve C=N), 1193 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12,15 (birli, 1H, NH), 11,75 (birli, 1H, NH), 8,76 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,59-7,23 (çoklu, 10H, Ar-H), 3,99 (yayvan dörtlü, *J*= 5,9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,34 (üçlü, *J*= 6,7 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 179,2 (C=S), 171,5 (C=O, amit), 166,5 (C=O, üre), 154,3; 153,0; 138,1; 137,2; 131,2; 129,2; 128,8; 128,7; 126,9; 124,7; 111,0 (C=C ve C=N), 46,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (378,45 g/mol): C, 63,47; H, 4,79; N, 14,80; S, 8,47. Bulunan: C, 63,14; H 4,78; N, 14,94; S, 8,53 %.

#### 4.4. 1-etil-2-okso-4-fenil-N-(*p*-tolilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5b)

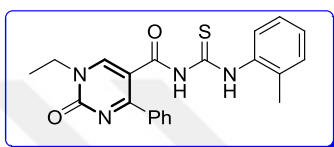


0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,107 g *p*-toluidin kullanılarak, 1-etil-2-okso-4-fenil-N-(*p*-tolil

karbamotiyonil)-1,2-dihidro pirimidin-5 karboksamit (**5b**) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 80), erime noktası: 226 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3145 (NH), 3053-2930 (alifatik ve Aril C-H), 1671 (C=O, amit), 1656 (C=O, üre), 1624-1445 (C=C ve C=N), 1193 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12,09 (birli, 1H, NH), 11,78 (birli, 1H, NH), 8,76 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,58-7,18 (çoklu, 9H,

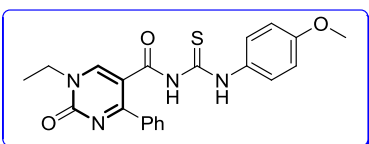
Ar-H), 3,98 (yayvan dörtlü,  $J= 7,0$  Hz, 2H,  $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_3}$ ), 2,29 (birli, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1,33 (üçlü,  $J= 7,0$  Hz, 3H,  $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_3}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  179,1 (C=S), 171,5 (C=O, amit), 166,5 (C=O, üre), 154,3; 153,0; 137,2; 136,2; 135,6; 131,2; 129,6; 128,8; 128,7; 124,6; 111,0 (C=C ve C=N), 46,4 ( $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_3}$ ), 21,0 (Ar- $\text{CH}_3$ ), 14,2 ( $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_3}$ ). Hesaplanan:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (392,47 g/mol): C, 64,27; H, 5,14; N, 14,28; S, 8,17. Bulunan: C, 64,51; H 5,18; N, 13,98; S, 7,83 %.

#### 4.5. 1-etil-2-okso-N-(*o*-tolilkarbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5c)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,107 g *o*-toluidin kullanılarak, 1-etil-2-okso-*N*-(*o*-tolil karbamotiyonil)-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5c) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C’da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe,  $\text{P}_2\text{O}_5$  üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 76), erime noktası: 222 °C. FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3161 (NH), 3087-2872 (alifatik ve Aril C-H), 1668 (C=O, amit), 1656 (C=O, üre), 1621-1483 (C=C ve C=N), 1197 (C=S).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11,85 (birli, 1H, NH), 8,58 (birli, 1H, CH, pirimidin), 8,49 (birli, 1H, NH), 7,69-7,25 (çoklu, 9H, Ar-H), 4,15 (dörtlü,  $J= 7,1$  Hz, 2H,  $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_3}$ ), 2,30 (birli, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1,54 (üçlü,  $J= 7,2$  Hz, 3H,  $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_3}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 178,0; 171,5; 163,7; 154,0; 152,8; 136,1; 135,1; 132,9; 132,2; 130,8; 129,4; 128,6; 127,7; 126,5; 125,8; 110,0; 47,4; 18,0; 14,3. Hesaplanan:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (392,47 g/mol): C, 64,27; H, 5,14; N, 14,28; S, 8,17. Bulunan: C, 63,92; H 4,95; N, 13,92; S, 8,34 %.

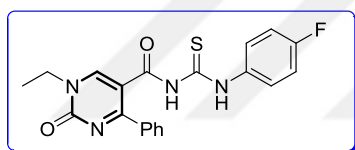
#### 4.6. 1-etil-*N*-(4-metoksifenilkarbamotiyonil)-2-okso-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5d)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,123 g *p*-metoksianilin kullanılarak, 1-etil-*N*-(4-metoksifenilkarbamotiyonil)-2-okso-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5d) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C’da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra

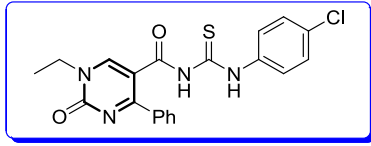
vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 68), erime noktası: 227 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3145 (NH), 3088-2841 (alifatik ve Aril C-H), 1668 (C=O, amit), 1653 (C=O, üre), 1623-1445 (C=C ve C=N), 1193 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12,03 (birli, 1H, NH), 11,74 (birli, 1H, NH), 8,76 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,59-6,93 (çoklu, 9H, Ar-H), 3,99 (yayvan dördlü, *J*= 6,8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,75 (birli, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,34 (üçlü, *J*= 6,7 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 179,3 (C=S), 171,5 (C=O, amit), 166,5 (C=O, üre), 157,9; 154,3; 152,9; 137,3; 131,1; 131,1; 128,8; 128,7; 126,3; 114,2; 111,0 (C=C ve C=N), 55,8 (OCH<sub>3</sub>), 46,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (408,47 g/mol): C, 61,75; H, 4,94; N, 13,72; S, 7,85. Bulunan: C, 61,44; H 5,09; N, 13,32; S, 8,00 %.

#### 4.7. 1-etil-N-(4-floro fenilkarbamotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5e)



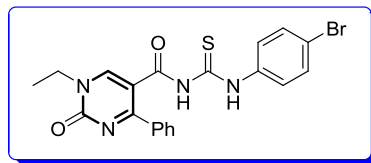
0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,111 g *p*-floranilin kullanılarak, 1-etil-N-(4-floro fenilkarbamotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5e) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C’da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 75), erime noktası: 224 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3138 (NH), 3057-2934 (alifatik ve Aril C-H), 1671 (C=O, amit), 1656 (C=O, üre), 1624-1457 (C=C ve C=N), 1194 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12,02 (birli, 1H, NH), 11,81 (birli, 1H, NH), 8,76 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,59-7,20 (çoklu, 9H, Ar-H), 3,99 (dördlü, *J*= 7,1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 (üçlü, *J*= 7,1 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 179,8 (C=S), 171,6 (C=O, amit), 166,4 (C=O, üre), 160,5 (*J*<sub>1</sub>= 244 Hz, ipso C), 159,3; 154,3; 153,0; 137,2; 135,4; 134,6; 128,8; 128,7; 127,4; 115,8 (*J*<sub>2</sub>= 23 Hz, ipso C), 111,0 (C=C ve C=N), 46,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (396,44 g/mol): C, 60,59; H, 4,32; N, 14,13; O, S, 8,09. Bulunan :C, 60,42; H 4,26; N, 13,96; S, 7,92%.

#### 4.8. *N*-(4-klorofenil karbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5f)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,127 g *p*-klor anilin kullanılarak, *N*-(4-kloro fenilkarbamo tiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5f) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C’da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 70), erime noktası: 226-227 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3134 (NH), 3111-2864 (alifatik ve Aril C-H), 1668 (C=O, amit), 1653 (C=O, üre), 1625-1443 (C=C ve C=N), 1194 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12,10 (s, 1H, NH), 11,82 (s, 1H, NH), 8,75 (s, 1H, CH, pirimidin), 7,63-7,43 (çoklu, 9H, Ar-H), 3,99 (dörtlü, *J*= 7,0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 (üçlü, *J*= 7,0 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 179,5 (C=S), 171,6 (C=O, amit), 166,4 (C=O, üre), 154,3; 153,0; 137,2; 132,5; 131,2; 130,8; 129,0; 128,8; 128,7; 126,7; 111,0 (C=C ve C=N), 46,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (412,89 g/mol): C, 58,18; H, 4,15; N, 13,57; S, 7,77. Bulunan: C, 58,32; H 4,00; N, 13,20; S, 7,64 %.

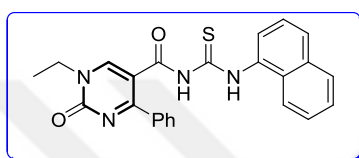
#### 4.9. *N*-(4-bromofenil karbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5g)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,172 g *p*-brom anilin kullanılarak, *N*-(4-bromo fenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5g) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C’da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 71), erime noktası: 234 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3134 (NH), 3092-2884 (alifatik ve Aril C-H), 1670 (C=O, amit), 1654 (C=O, üre), 1623-1444 (C=C ve C=N), 1194 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12,09 (birli, 1H, NH), 11,84 (birli, 1H,

NH), 8,76 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,60-7,46 (çoklu, 9H, Ar-H), 3,98 (dörtlü,  $J= 6,9$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,34 (üçlü,  $J= 7,0$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  179,4 (C=S), 171,6 (C=O, amit), 166,4 (C=O, üre), 154,3; 153,0; 137,6; 137,2; 132,0; 131,2; 128,8; 128,7; 127,0; 119,1; 110,9 (C=C ve C=N), 46,5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 14,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ). Hesaplanan:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$  (457,34 g/mol): C, 52,52; H, 3,75; N, 12,25; S, 7,01. Bulunan: C, 52,79; H 3,84; N, 12,04; S, 7,30 %.

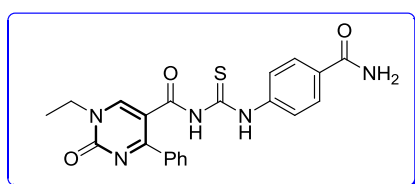
#### 4.10. 1-etil-*N*-(2-(naftalin-1-il) hidrazin karbamotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidro pirimidin-5 karboksamit (5h)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,143 g naftil amin kullanılarak, 1-etil-*N*-(2-(naftalin-1-il) hidrazinkarbamotiyonil)-2-okso-4-fenil-1,2-

dihidropirimidin-5 karboksamit (5h) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe,  $\text{P}_2\text{O}_5$  üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 70), erime noktası: 219-220 °C. FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3134 (NH), 3084-2872 (alifatik ve Aril C-H), 1655 (C=O, amit), 1625 (C=O, üre), 1601-1446 (C=C ve C=N), 1196 (C=S).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm): 12,22 (birli, 1H, NH), 11,96 (birli, 1H, NH), 8,84 (yayvan birli, 1H, CH, pirimidin), 8,00-7,55 (çoklu, 12H, Ar-H), 4,02 (yayvan dörtlü, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,36 (yayvan üçlü, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  181,2 (C=S), 171,5 (C=O, amit), 166,8 (C=O, üre), 154,4; 152,9; 134,5; 134,3; 134,2; 131,3; 129,0; 128,8; 128,8; 127,9; 127,2; 126,8; 126,1; 125,9; 125,2; 122,4; 111,3 (C=C ve C=N), 46,5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 14,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ). Hesaplanan:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (428,13 g/mol): C, 67,27; H, 4,70; N, 13,07; S, 7,48. Bulunan: C, 67,03; H 4,71; N, 13,29; S, 7,76 %.

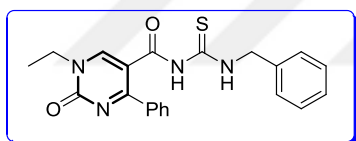
#### 4.11. *N*-(4-karbamoil fenilkarbamo tiyonil)-1-etil-2-okso-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (5i)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (4) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,136 g 4-amino benzamit kullanılarak, *N*-(4-karbamoilfenilkarbamotiyonil)-1-etil-2-okso-1,2-

dihidropirimidin-5 karboksamit (**5i**) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 73), erime noktası: 228 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3419,3307 (NH<sub>2</sub>) 3114 (NH), 3076-2882 (alifatik ve Aril C-H), 1681, 1653 (C=O, amit), 1626 (C=O, üre), 1594-1444 (C=C ve C=N), 1195 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 12,27 (birli, 1H, NH), 11,88 (birli, 1H, NH), 8,78 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,99-7,39 (çoklu, 9H, Ar-H), 4,00 (dörtlü, *J*= 6,8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,34 (üçlü, *J*= 7,1 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 179,2 (C=S), 171,6 (C=O, amit), 169,1 (CONH<sub>2</sub>), 167,6 (C=O, üre), 154,3; 153,1; 140,7; 137,2; 132,3; 131,2; 129,5; 128,8; 128,7; 128,5; 123,9; 46,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (421,47 g/mol): C, 59,84; H, 4,54; N, 16,62; S, 7,61. Bulunan: C, 59,50; H 4,33; N, 16,66; S, 7,33 %.

#### 4.12. *N*-(benzilkarbamotiyonil)- 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (**5j**)



0,263 g pirimidinil asit klorür bileşiği (**4**) (1,00 mmol), 0,76 g amonyum tiyosiyanat (1,00 mmol) ve 0,107 g benzil amin kullanılarak, *N*-(benzilkarbamotiyonil)- 1-

etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5 karboksamit (**5j**) sentezlendi. Elde edilen ham ürün izopropilalkole alındı. Sonra asetonitril ile kristallendirildikten sonra 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı. Renk: beyaz, verim (% 74), erime noktası: 236 °C. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3231,3180 (NH), 3082-2879 (alifatik ve Aril C-H), 1667 (C=O, amit), 1648 (C=O, üre), 1626-1443 (C=C ve C=N), 1202 (C=S). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): 11,64 (birli, 1H, NH), 10,80 (birli, 1H, NH), 8,71 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,54-7,28 (çoklu, 10H, Ar-H), 4,80 (birli, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 3,97 (yayvan dörtlü, *J*= 6,5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,32 (üçlü, *J*= 6,7 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 180,7 (C=S), 171,5 (C=O, amit), 166,2 (C=O, üre), 154,3; 152,6; 138,1; 137,8; 137,4; 131,1; 128,9; 128,8; 128,6; 127,9; 111,3 (C=C ve C=N), 48,2 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 46,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,20 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Hesaplanan: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (392,47 g/mol): C, 64,27; H, 5,14; N, 14,28; S, 8,17. Bulunan: C, 63,96; H 5,43; N, 13,93; S, 7,87 %.

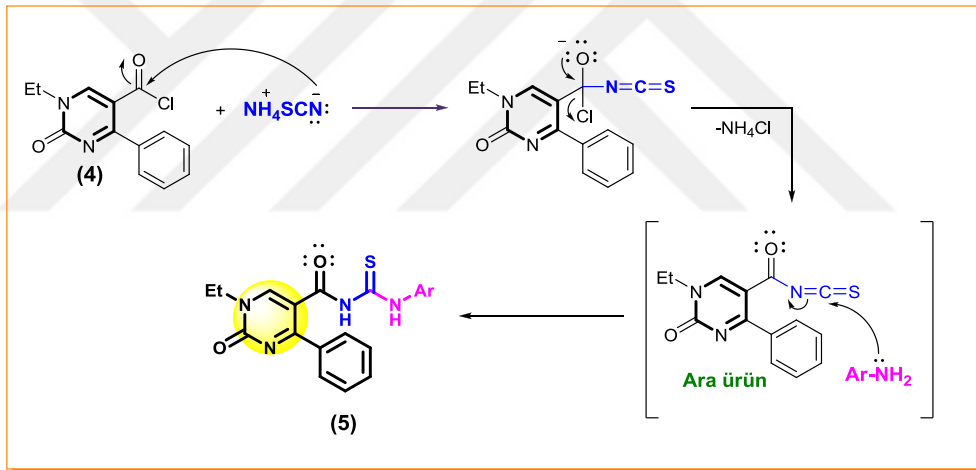
## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hedefe yönelik sentez çalışmaları kapsamında literatürde yer almayan 10 adet pirimidin açiltiyöre bileşiği (**5a-5j**) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu pirimidin türevi bileşiklerin yapıları elementel analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Tez çalışmamızda okzalil klorür ile etilbenzoilasetat reaktifinin reaksiyonundan elde edilen 2,3-furandion (**1**) bileşiği başlangıç bileşiği olarak kullanılmıştır. **1** bileşiğinin etilüre reaktifiyle olan reaksiyonu sonucu pirimidin halkası içeren ester bileşiği (**2**) elde edilmiştir. Ester bileşiğinin önce asidik hidrolizi, ardından elde edilen karboksilik asitin (**3**), klorlanması ve son basamakta aromatik aminler, NH<sub>4</sub>SCN ve pirimidin asit klorür (**4**) bileşiğinin tek kap reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve hedef bileşiklere (**5**) ulaşılmıştır. Hedef bileşikler olan yeni pirimidin açiltiyöre (**5a-5j**) türevleri farklı aromatik aminler kullanılarak türevlendirilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin (**5a-5j**) bazı özellikleri ve tepkime denklemleri Tablo 5.1 'de gösterilmiştir. Bu bileşiklerin sentezinde ara basamaklarda kullanılan pirimidin asiti (**3**) ve pirimidin asit klorürü (**4**) de tarafımızdan ilk defa sentezlenmiş ve literatüre kazandırılmıştır [133].

**Tablo 5.1.** Sentezlenen pirimidin açılıtyoüre (**5**) bileşiklerinin bazı özellikleri

Bileşik	R	Erime noktası (°C)	Molekül formülü (Mol kütlesi)	Verim	Elementel Analiz Bulunan (Hesap.) %			
					C	H	N	S
5a		223-224	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 378,45	83	63,14 (63,47)	4,78 (4,79)	13,94 (14,80)	8,53 (8,47)
5b		226	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 392,47	80	64,51 (64,27)	5,18 (5,14)	13,98 (14,28)	7,83 (8,17)
5c		222	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 392,47	76	63,92 (64,27)	4,95 (5,14)	13,92 (14,28)	8,34 (8,17)
5d		227	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 408,47	68	61,44 (61,75)	5,09 (4,94)	13,32 (13,72)	8,00 (7,85)
5e		224	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 396,44	75	60,42 (60,59)	4,26 (4,32)	13,96 (14,13)	7,92 (8,09)
5f		226-227	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 412,89	70	58,32 (58,18)	4,00 (4,15)	13,20 (13,57)	7,64 (7,77)
5g		234	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 457,34	71	52,79 (52,52)	3,84 (3,75)	12,04 (12,25)	7,30 (7,01)
5h		219-220	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 443,52	70	67,03 (67,27)	4,71 (4,70)	13,29 (13,07)	7,76 (7,48)
5i		228	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 421,47	73	59,50 (59,84)	4,33 (4,54)	16,66 (16,62)	7,33 (7,61)
5j		236	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 392,47	74	63,96 (64,27)	5,43 (5,14)	13,93 (14,28)	7,87 (8,17)

Pirimidin açıl tiyoüre bileşiklerinin (**5**) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 5.1.'de verilmiştir. Söz konusu mekanizmaya göre amonyum tiyosyanat bileşiğindeki negatif yüklü azot atomu, asit klorürdeki (**4**) karbonil karbonuna nükleofilik atak gerçekleştirmekte ve ara ürün olarak açilizotiyosyanat yapısı oluşmaktadır. Bu ara ürün oluşumu süresince beyaz renkli  $\text{NH}_4\text{Cl}$  katısı reaksiyon ortamında kendini göstermektedir. Reaksiyon ortamından filtre edilerek uzaklaştırılan bu katı mekanizmanın doğru olduğunu teyit etmektedir. Reaksiyon ortamındaki aromatik amin ( $\text{Ar-NH}_2$ ) bileşiğinin amino grubu üzerinden gösterdiği nükleofilik karakter, izotiyosyanat grubunun elektronca fakir karbon atomu için bir çekim merkezidir. Dolayısıyla amin bileşiğinde azot atomu üzerinde bulunan serbest elektron çiftleri, izotiyosyanat grubundaki karbon atomuna atak yapmakta ve hedef bileşikler olan pirimidin açıl tiyoüre bileşikleri (**5**) elde edilmektedir.

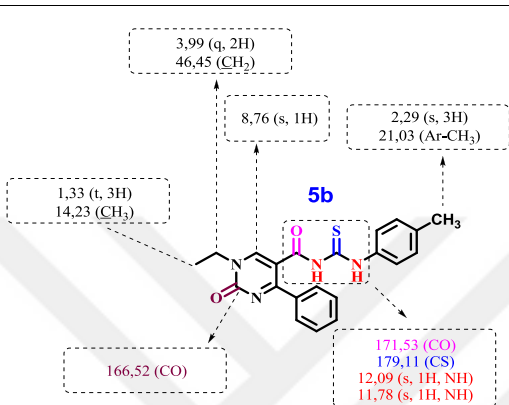
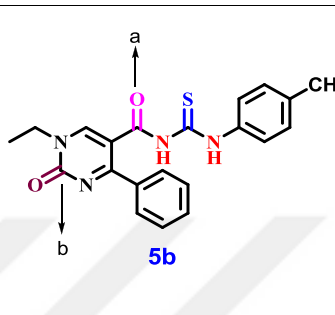
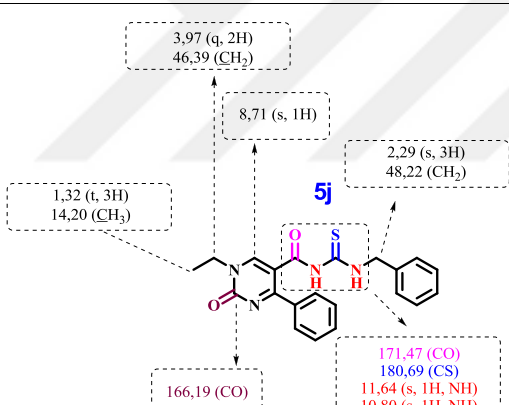
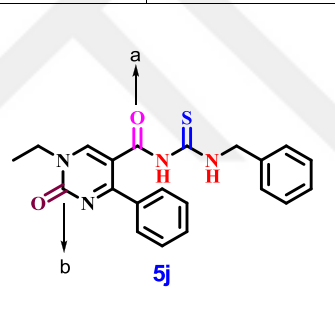


Şekil 5.1. Pirimidin açiltiyoüre (**5a-5j**) bileşiklerinin sentez mekanizması

**5a-5j** bileşiklerinin yapıları ile spektroskopik yöntemlerden elde edilen veriler mukayese edildiğinde, moleküllere karşılık gelen sinyallerin yapılarla uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Sentezlenen yeni pirimidin-açiltiyoüre türevlerinden **5b** ve **5j** ile ilgili ayrıntılı FT-IR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri Tablo 5.2. de verilmiştir. Tablo 5.2. incelendiğinde bileşikleri karakterize eden NH, CO (amit), CO (pirimidin), CH (alifatik ve aromatik) ve C=S (tanyonil) gruplarına karşılık gelen FT-IR bandlarının beklendiği gibi çıktığı görülmektedir. Ayrıca **5b** ve **5j** bileşikleri ile ilgili Tablo 5.2.'deki NMR yorumlarına bakılacak olursa, bu bileşiklerde bulunan NH protonuna ait birli sinyallerin, etil grubuna ait üçlü ve dörtlü  $^1\text{H}$  NMR yarılmasının, aromatik

ve alifatik CH'lara ait çoklu sinyallerin molekül yapılarını desteklediği görülmektedir. Söz konusu bileşiklerle ilgili yukarıda belirtilen gruplara ait  $^{13}\text{C}$  NMR sinyalleri de molekül yapılarını tamamlamaktadır.

**Tablo 5.2.** Sentezlenen **5b** ve **5j** bileşiklerinin spektral verileri

$^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ , ppm)	FT-IR (ATR, $\text{cm}^{-1}$ )		
		NH (3145)	
		CH (3053-2930)	
	C=S 1193	C=C, CN 1624-1445	CO (a) 1671
			CO (b) 1656
		NH (3231, 3180)	
		CH (3082-2879)	
	C=S 1202	C=C, CN 1626-1443	CO (a) 1667
			CO (b) 1648

Sonuç olarak tez kapsamında sentezlediğimiz 10 adet yeni **5a-5j** molekülünün spektral veriler ve elementel analiz sonuçları ışığında yapıları karakterize edilmiştir. Ayrıca maddelerin erime noktası, renk gibi fiziksel özellikleri tanımlanmış; verim, reaksiyon şartları gibi deneysel parametreleri de belirlenmiştir.

Sentezlediğimiz bileşikler biyolojik aktif pirimidin halkası içermektedir. Bu yönüyle biyolojik aktivite özellikleri ayrıca merak uyandırmaktadır. Dolayısıyla **5a-5j** kodlu pirimidin türevi bileşiklerimizin disiplinler arası çalışmalarla HSP-90 inhibitör özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmada meme kanseri ve kemik metastazı üzerine inhibitör özellikleri incelenmiş ve hedef bileşiklerimizin sözü edilen kanser

hastalığının tedavisinde yeni bir terapötik bakış açısı getirdiği ifade edilmiştir [133]. Bileşiklerimizin HSP90 inhibitör özelliği ile ilgili çalışma alanında saygın dergilerden olan “European Journal of Medicinal Chemistry” adlı dergide 2016 yılında yayınlanmıştır. Tez kapsamında gerçekleştirdiğimiz sentezlerin, kaliteli bir bilimsel yayın aracılığıyla literatüre kazandırılmış olması hedeflerimiz noktasında istediğimizi elde ettiğimizin en önemli delili olmuştur.



## KAYNAKLAR

1. Alvarez-Builla, J., Vaquero, J., Barluenga, J., *Modern Heterocyclic Chemistry*, s. 1683–1776, Wiley-VCH, Almanya, 2011.
2. Munsch, C.; Williams, J. F.; Rosenfeldt, F. L., The impaired tolerance of the recently infarcted rat heart to cardioplegic arrest: The protective effect of orotic acid, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 21(8), 751-754, 1989.
3. Lagoja, I. M., Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds, *Chemistry and Biodiversity*, 2(1), 1-50, 2005.
4. Prout, W., *Philos. Transact.* 587, 1818.
5. Hoppe-Seyler, F. J. F. *Medicinsich-chemische Untersuchungen*, 441, Hirschwald, Berlin 1866.
6. Altmann, R., Über Nucleinsäuren, *Arch. Anat. Physiol.*, 524, 1889.
7. Kossel, A., Neumann, A., Ueber das Thymin, ein Spaltungsproduct der Nucleinsäure, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 26(3), 2753-2756, 1893.
8. A. Kossel, A. Neumann, Darstellung und Spaltungsprodukte der Nucleinsäure (Adenylsäure), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 27(2), 2215-2222, 1894.
9. Kossel, A., Steudel, H., Z., Further Investigations on the Cytosine, *Physiol. Chem.*, 38, 49, 1903.
10. Ascoli, A., *Z. Physiol. Chem.*, 31, 162, 1900.
11. Biscaro, G., Belloni, E. L., *Estratto Annu. Soc. Chim. Milano*, 11, 1, 1905.
12. Bachstetz, M., Constitution of orotic acid, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 63, 1000-1007, 1930.
13. Johnson, T. B., Coghill, R. D., Pyrimidines. CIII. The discovery of 5-methylcytosine in tuberculinic acid, the nucleic acid of the tubercle bacillus, *J. Am. Chem. Soc.*, 47, 2838, 1925.
14. Wyatt, G. R., The purine and pyrimidine composition of deoxypentose nucleic acids, *Biochem. J.*, 48, 584–590, 1951.
15. Kenner, G. W., Todd, A., *Heterocyclic Compounds*, Sayı 6, John Wiley & Sons, New York, 1957.
16. Grimaux, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 12, 378, 1879.
17. Michael, A., *J. Prakt. Chem.*, 35, 449, 1887.

18. Dox, A. W., Yoder, L., Alkylbenzylbarbituric acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 44, 1141–1145, 1922.
19. Fischer, E., Koch, R., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 232, 222, 1886.
20. Bischoff, C. A., *Ber. Disch. Chem. Ges*, 31, 3248, 1898.
21. Curfphey T. J., Prasad, K. S., Diquaternary salts. I. Preparation and characterization of the diquaternary salts of some diazines and diazoles, *J. Org. Chem.*, 37, 2259, 1972.
22. Zoltewicz, J. A., Deady, L. W., Search for the  $\alpha$  effect among heteroaromatic nitrogen nucleophiles, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 2765, 1972.
23. Koelsch, C. F., Gumprecht, W. H., Some diazine N-oxides, *J. Org. Chem.*, 23, 1603, 1958.
24. Yamanaka, H., Ogawa, S., Sakamoto, T., Oxidation of 2,4-disubstituted pyrimidines with organic peracids, *Heterocycles*, 16, 573, 1981.
25. Kano, H., et al., Separation and structure of 3-methylpyridazine 1-oxide and 2-oxide, *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 1017, 1961.
26. Gainer, H., Kokorudz, M., Langdon, W. K., Chlorination of alkylpyrazines, *J. Org. Chem.*, 26, 2360, 1961.
27. Kress, R. J., Moore, L. L., Bromination of pyrimidine. Facile synthesis of 5-bromopyrimidine, *J. Heterocycl. Chem.*, 10, 153, 1973.
28. Keiner, A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 31, 774, 1992.
29. Streckowski, L., et al, Synthesis of 2-chloro-4,6-di(heteroaryl)pyrimidines, *J. Heterocycl. Chem.*, 27, 1393, 1990.
30. Shreve, R. N., Berg, L., Amination of pyrazine with sodium azide, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2116, 1947.
31. van der Plas, H., Oxidative amino-dehydrogenation of azines, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 86, 42, 2004.
32. Cherng, Y. J., Efficient nucleophilic substitution reactions of pyrimidyl and pyrazyl halides with nucleophiles under focused microwave irradiation, *Tetrahedron*, 58, 887, 2002.
33. Chekmarev, D. S., et al., Highly selective substitutions in 2,3-dichloropyrazine. A novel general approach to aloisines, *Tetrahedron*, 62, 9919, 2006.

34. Torr, J. E., et al., On the nucleophilic tele-substitution of dichloropyrazines by metalated dithianes, *Tetrahedron Lett.*, 47, 31, 2006.
35. Katritzky, A. R., et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, 1499, 1989.
36. Acevedo, O. L., et al., Synthesis of C-4 substituted pyrimidine nucleoside analogs. Preparation of several 4-(2-oxoalkylidene)-2(1H)-pyrimidinone ribonucleosides, *J. Heterocycl. Chem.*, 31, 989, 1994.
37. Desaubry, L., et al., Synthesis and anticonvulsant properties of BW A78U structurally-related compounds, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5, 139, 1995.
38. Klötzer, W., Heterocyclic quaternary ammonium compounds, *Monatsh. Chem.*, 87, 131-135, 1956.
39. Brown, D. J., Ford, P. W., Simple pyrimidines. X. The formation and reactivity of 2-, 4-, and 5-pyrimidinyl sulfones and sulfoxides, *J. Chem. Soc. (C)*, 568, 1967.
40. Yamanake, H., Ohba, S., Reaction of methoxy-N-heteroaromatics with phenylacetonitrile under basic conditions, *Heterocycles*, 31, 895, 1990.
41. Darabantu, M., et al., Synthesis of new polyaza heterocycles. Part 42: Diazines, *Tetrahedron*, 61, 2897, 2005.
42. Turck, A., et al., Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2. Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines, and benzodiazines, *Tetrahedron*, 57, 4489, 2001.
43. Zoltewicz, J. A., Grahe, G., Smith, C. L., Unusual influence of nitrogen on rates of anion formation. Hydrogen-deuterium exchange of pyridine and the diazines, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5501, 1969.
44. Plé, N., et al., Diazines 13: Metalation without Ortho-Directing Group - Functionalization of Diazines via Direct Metalation, *J. Org. Chem.*, 60, 3781, 1995.
45. Seggio, A., et al., Lithium-Mediated Zincation of Pyrazine, Pyridazine, Pyrimidine, and Quinoxaline, *J. Org. Chem.*, 72, 6602, 2007.
46. Quéguiner, G., et al., Directed metallation of  $\pi$ -deficient azaaromatics: strategies of functionalisation of pyridines, quinolines, and diazines, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 52, 187, 1991.

47. Fruit, C., et al., Metalation of diazines. XXVI. Metalation of pyrazinecarbothioamides, *Heterocycles*, 51, 2349, 1999.
48. Berghian, C., et al., Metallation of pyridin-2-yl-diazines. Use of pyridine ring as ortho-directing group. Diazines. Part 45, *Tetrahedron*, 61, 9637, 2005.
49. Gronowitz, S., Røe, J., Reaction of 5-bromo- and 2-bromopyrimidine with organo-lithium compounds, *Acta Chem. Scand.*, 19, 1741, 1965.
50. Turck, A., et al., Organozinc derivatives of diazines, metalation of diazines XXIII, *Heterocycles*, 49, 205, 1998.
51. Weis, A. L., Recent advances in the chemistry of dihydroazines, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 38, 1, 1985.
52. Becker, H. P., Neumann, W. P., Syntheses with bis(trialkylmethyl, -silyl, -germyl, -stannyl)mercury and poly(dialkylmethylene, -silylene, -germylene, -stannylene)mercury compounds. VII. Reductive silylation of azo compounds and N-heterocycles with bis(trimethylsilyl)mercury, *J. Organomet. Chem.*, 37, 57, 1972.
53. Heinisch, G., Advances in the synthesis of substituted pyridazines via introduction of carbon functional groups into the parent heterocycle, *Heterocycles*, 26, 481, 1987.
54. Stolle, W. A. W., et al., Intramolecular Diels-Alder reactions of pyrimidines and a computational study toward their structure and reactivity, *J. Org. Chem.*, 57, 3000, 1992.
55. Pavlik, J. W., Vongnakorn, T., Vapor phase phototransposition of pyrazine deuterium labeling studies, *Tetrahedron Lett.*, 48, 7015, 2007.
56. Yamanaka, H., Sakamoto, T., Niitsuma, S., Pyrimidine N-oxides: synthesis, structure and chemical properties, *Heterocycles*, 31, 923, 1990.
57. Vorbrüggen, H., Ruh-Pohlenz, C., Synthesis of nucleosides, *Org. React.*, 55, 1, 2000.
58. Wamhoff, H., Dzenis, J., Hirota, K., Uracils: versatile starting materials in heterocyclic synthesis, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 55, 129, 1992.
59. Johnson, C. D., et al., Nuclear magnetic resonance relaxation times of chemically shifted protons, *J. Chem. Soc., (B)*, 1, 286, 1971.

60. Lee, C. H., Kim, Y. H., Direct regioselective arylsulfenylation and arylselenenylation at 5-position of uracils mediated by silver reagents, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2401, 1991.
61. Ariza, X., Bou, V., Vilarrasa, J., A New Route to <sup>15</sup>N-Labeled, N-Alkyl, and N-Amino Nucleosides via N-Nitration of Uridines and Inosines, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 3665, 1995.
62. Quiroga, J., et al., C- and N-cyanoacetylation of 6-aminopyrimidines with cyanoacetic acid and acetic anhydride, *Tetrahedron Lett.*, 49, 5672, 2008.
63. Bischofberger, N., Addition of Grignard reagents to 4-O-TPS pyrimidine nucleosides. Synthesis of 6-substituted 5,6-dihydropyrimidine nucleoside derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1621, 1989.
64. Hirota, K., et al., Diversity of the carbon-carbon bond formation in the reaction of 5-bromouracil derivative with carbanions, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1659, 1989.
65. Kanciurzevska, A., et al, Photochemical reactions of 5-fluoropyrimidine bases with selected alkylamines, *Tetrahedron Lett.*, 44, 761, 2003.
66. Hirota, K., Watanabe, K. A., Fox, J. J., Pyrimidines. 14. Novel pyrimidine to pyrimidine transformation reactions and their application to C-nucleoside conversions. A facile synthesis of pseudoisocytidine, *J. Org. Chem.*, 43, 1193, 1978.
67. Sard, H., et al., Preparation of 4,5-disubstituted pyrimidines: ring substitution of 5-(mesyloxymethyl)pyrimidines, *J. Org. Chem.*, 65, 9261, 2000.
68. Heddayatulla, M., Alkylation of pyrimidines in phase-transfer catalysis, *J. Heterocycl. Chem.*, 18, 339, 1981.
69. Gondela, A., Walczak, K., A convenient method for N(1) arylation of uracil derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 47, 4653, 2006.
70. Yamada, T., Ohki, M., Phase-transfer catalyzed N-alkylation of 3(2H)-pyridazinones (3-oxo-2,3-dihydropyridazines), *Synthesis*, 631, 1981.
71. Richichi, B., et al., Chemo-, regio- and stereoselective Mitsunobu reaction of unprotected pyrimidine bases with hydroxypyrrolidines, *Tetrahedron Lett.*, 43, 4013, 2002.

72. Cline, R. E., Fink, R. M., Fink, K., Synthesis of 5-substituted pyrimidines via formaldehyde addition, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2521, 1959.
73. Hiebl, J., et al., Side-chain derivatives of biologically active nucleosides. Part 1. Side-chain analogs of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT), *J. Med. Chem.*, 35, 3016, 1992.
74. Liao, J., Sun, J., Yu, B., Effective synthesis of nucleosides with glycosyl trifluoroacetimidates as donors, *Tetrahedron Lett.*, 49, 5036, 2008.
75. Jung, M. E., Castro, C., New approach to the synthesis of  $\beta$ -2'-deoxyribonucleosides: intramolecular Vorbrueggen coupling, *J. Org. Chem.*, 58, 807, 1993.
76. Paryzek, Z., Tabaczka, B., The preparation of 1-allyluracil. N(1)-alkylation of N(3)-protected uracil derivatives, *Org. Prep. Proc. Int.*, 33, 400, 2001.
77. Tanaka, H., et al., Lithiation of 3',5'-O-(tetraisopropylidisiloxane-1,3-diyl)-2'-deoxyuridine: synthesis of 6-substituted 2'-deoxyuridines, *Tetrahedron*, 41, 861, 1985.
78. Murray, T. P., et al., Dimetalated heterocycles as synthetic intermediates. V. Dianions derived from certain 2-hydroxy-4-methylpyrimidines, 2-amino-4-methylpyrimidines, and related compounds, *J. Org. Chem.*, 39, 595, 1974.
79. Stevenson, T. M., et al., Preparation of zinc organometallics derived from nucleosides and nucleic acid bases and Pd(0) catalyzed coupling with aryl iodides, *Tetrahedron Lett.*, 37, 8375, 1996.
80. Kopp, F., Knochel, P., Functionalization of Unprotected Uracil Derivatives Using the Halogen-Magnesium Exchange, *Org. Lett.*, 9, 1639, 2007.
81. Coad, P., et al., Nucleophilic substitution at the pyridazine ring carbons. I. Synthesis of iodopyridazines, *J. Org. Chem.*, 28, 218, 1963.
82. Reese, C. B., Varaprasad, C. V. N. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 189, 1994.
83. Wan, Z. K., et al., An efficient direct amination of cyclic amides and cyclic ureas, *Org. Lett.*, 8, 2425, 2006.
84. Hirota, K., et al., Novel carbon-carbon bond formation at the 5-position of uracils. Facile synthesis of 5-methoxycarbonylmethyluridine and 5-carbamoylmethyluridine, minor component nucleosides derived from transfer ribonuclease, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 623, 1981.

85. Candiani, I., et al., Synthesis of 5-alkyl substituted uracil derivatives from barbituric acid, *Heterocycles*, 34, 875, 1992.
86. Yates, N. D., et al., 1,3-Dipolar cycloadditions to oxidopyraziniums, *Heterocycles*, 40, 331, 1995.
87. Kim, J. N., Ryu, E. K., Reactivity of nitrile oxides toward the 5,6-double bond of uracil derivatives: synthesis of some 5-aryloxyuracil nucleoside oximes, *J. Org. Chem.*, 57, 1088, 1992.
88. Pawar, V. G., De Borggraeve, W. M., 3,5-Dihalo-2(1H)-pyrazinones: versatile scaffolds in organic synthesis, *Synthesis*, 2799, 2006.
89. Vekemans, J., Pollers-Wieërs, C., Hoornaert, G., A new synthesis of substituted 2(1H)-pyrazinones, *J. Heterocycl. Chem.*, 20, 919, 1983.
90. Brown, D. J., Hoerger, E., Mason, S. F., Simple pyrimidines. III. Methylation and structure of the aminopyrimidines, *J. Chem. Soc.*, 4035, 1955.
91. Kogon, I. C., Minin, R., Overberger, C. G., *Org. Synth.*, Coll. Vol. IV, 182, 1963.
92. English, J. P., et al., Chemotherapy. XIII. Antimalarials. Halogenated sulfanilamidoheterocycles, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 453, 1946.
93. Bergmann, F., et al., 2-Phenylpurines, their chemical and enzymological reactivity, *J. Chem. Soc.*, 3729, 1963.
94. Clapham, K. M., et al., New pyrimidylboronic acids and functionalized heteroarylpyrimidines by Suzuki cross-coupling reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, 5712, 2007.
95. Mizzoni, R. H., Spoerri, P. E., Synthesis in the pyridazine series. II. The preparation of pyridazines from substituted maleic anhydrides. Some properties of 4-methylpyridazine, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2201, 1954.
96. Yamanaka, H., Abe, H., Sakamoto, T., Studies on pyrimidine derivatives. V. Reaction of 2,4-dimethylazines with ethyl benzoate under basic conditions, *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 3334, 1977.
97. Itoh, T., et al., The reaction of diazines with allyltributyltin via N-alkoxycarbonyldiazinium salts, *Heterocycles*, 37, 709, 1994.
98. Kenner, G. W., et al., Some reactions of amidines with derivatives of malonic acid, *J. Chem. Soc.*, 388, 1943.

99. Ziegenbein, W., Franke, W., Preparation of some 4- and 5-substituted pyrimidines [4,5-polymethylenepyrimidines], *Angew. Chem.*, 71, 628, 1959.
100. Mosti, L., Menozzi, G., Schenone, P., Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. III. Synthesis of 5-acylpyrimidines and 7,8-dihydroquinazolin-5(6H)-ones, *J. Heterocycl. Chem.*, 20, 649, 1983.
101. Dickey, J. B., Gray, A. R., *Org. Synth.*, Coll. Vol. II., 60, 1943.
102. Shimo, K., Wakamatsu, S., New barbituric acid synthesis in liquid ammonia-alkali hydroxide. II. Condensation of malonamide derivatives with ethyl carbonate, *J. Org. Chem.*, 24, 19, 1959.
103. Boger, D. L., et al., Thermal cycloaddition of 1,3,5-triazine with enamines: regiospecific pyrimidine annulation, *J. Org. Chem.*, 47, 2673, 1982.
104. Shaw, G., Warrener, R. N., Purines, pyrimidines, and glyoxalines. VIII. New syntheses of uracils and thymines, *J. Chem. Soc.*, 157, 1958.
105. Hronowski, L. J. J., Szarek, W. A., Regiospecific synthesis of cyclopentane analogs of (2'- and 3'-deoxy-threo-pentofuranosyl)uracil and -2-thiouracil nucleosides, *Can. J. Chem.*, 63, 2787, 1985.
106. Pearson, M. S. M., et al., An Efficient Route to Pyrimidine Nucleoside Analogs by [4+2] Cycloaddition Reaction, *J. Org. Chem.*, 68, 8583, 2003.
107. Biginelli, P., *Ber. Deut. Chem. Gesel.*, 24, 2962, 1881.
108. Martínez, A. G., et al., On the mechanism of the reaction between ketones and trifluoromethanesulfonic anhydride. An improved and convenient method for the preparation of pyrimidines and condensed pyrimidines, *J. Org. Chem.*, 57, 1627, 1992.
109. Herrera, A., et al., The reaction of tetralones with nitriles: a simple approach to the synthesis of new substituted benzo[h]quinazolines, benzo[f]quinazolines and dibenzo[a,i]phenanthridines, *Tetrahedron*, 62, 2799, 2006.
110. Joule, J. A., Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, Fifth Edition, s253-274.
111. Merck, E., *Arch. Pharm.*, 231, 129, 1893.
112. Gmelin, R., Free amino acids in seeds of *Acacia willardiana*. Isolation of willardine, a new plant amino acid, probably L-uracil-1-( $\alpha$ -aminopropionic acid), *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 316, 164, 1959.

113. Bell, E. A., Isolation of a new amino acid from *Lathyrus tingitanus*, *Biochim. Biophys. Acta*, 47, 602, 1961.
114. Nowacki, E., Przybylska, J., Tingitanine, a new free amino acid from seeds of Tangier pea, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Biol.*, 9, 279, 1961.
115. Bell, E. A., Foster, R. G., Structure of lathyrine, *Nature (London)*, 194, 91, 1962.
116. Jansen, B. C. P., Donath, W. F., Antineuritic vitamin, *Chem. Weekblad*, 23, 201, 1926.
117. Stryer, L., *Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, 1988.
118. Williams, R. R., Cline, J. K., Synthesis of vitamin B1, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1504, 1936.
119. Bailey, S. W., Ayling, J. E., The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 106, 15424-15429, 2009.
120. Stanisaw. C., et al, Some biologically active pyrimidine derivatives are prazosin, quinethazone trimethotrexate, folic acid, riboflavin., *Jord. J. Chem.*, 4, 1-15, 2009.
121. Tanaka, F., et al., Bacimethrin, a new antibiotic produced by *Bacillus megaterium*, *J. Antibiot.*, 14, 161, 1961.
122. Reddick, J. J., et al., The mechanism of action of bacimethrin, a naturally occurring thiamin antimetabolite, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 2245, 2001.
123. Ulbricht, T. L. V., Price, C. C., The synthesis of some pyrimidine metabolite analogs, *J. Org. Chem.*, 21, 567, 1956.
124. Ohtani, I., Moore, R. E., Runnegar, M. T. C., Cylindrospermopsin: a potent hepatotoxin from the blue-green alga *Cylindrospermopsis raciborskii*, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 7941, 1992.
125. Banker, R., et al., 7-Epicylindrospermopsin, a toxic minor metabolite of the cyanobacterium *Aphanizomenon ovalisporum* from Lake Kinneret, Israel, *J. Nat. Prod.*, 63, 387, 2000.
126. Runnegar, M. T., et al., *Bioshem. Biophys. Res. Commun.*, 201, 235, 1994.
127. Hughes, T. V., et al., A novel 5-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-aryl-4,6-pyrimidine diamine having dual EGFR/HER2 kinase activity: Design, synthesis, and biological activity, *Bioorg Med Chem Lett*, 18(17), 4896-4899, 2008.

- 128.** Xie, F., et al., Synthesis and biological evaluation of novel 2,4,5-substituted pyrimidine derivatives for anticancer activity, *Bioorg Med Chem Lett*, 19(1), 275-278, 2009.
- 129.** Buckman, B. O., et al., Design, synthesis, and biological activity of novel purine and bicyclic pyrimidine factor Xa inhibitors, *Bioorg Med Chem Lett*, 8, 2235-2240, 1998.
- 130.** Watanabe, M., et al., Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine- and N-methanesulfonyl pyrrole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptenoates, a novel series of HMG-CoA reductase inhibitors, *Bioorg Med Chem Lett*, 5(2), 437-444, 1997.
- 131.** Abd El-Nabi, H. A., Kollenz, G., Reactions of cyclic oxalyl compounds. Part 39. Reactions of 4-ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione with heterocumulenes and Schiff bases, *Monatsh Chem*, 128(4), 381-387, 1997.
- 132.** Sener, A., et al., Studies on the reactions of 4-ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-furandione with some NH nucleophiles, *Turk J Chem*, 28(5), 659-665, 2004.
- 133.** Koca, I.; et al., Design and synthesis of pyrimidinyl acyl thioureas as novel Hsp90 inhibitors in invasive ductal breast cancer and its bone metastasis, *Eur J Med Chem*, 122, 280-290, 2016.

## ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Erzurum'da doğan Muhammet ER; İlkokulu Elmalı Mahallesi İlkokulu'nda, Orta Okulu Şehit Karabey İlköğretim Okulu'nda ve Liseyi İspir Lisesi'nde tamamlamıştır. Lisans eğitimini Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bitirmiştir. 2013 yılında Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Yüksek Lisans'a başlamıştır.

### İletişim Bilgileri

Adres: Fevzi Paşa Mahallesi Devran Sokak No:7 Kat:3

34580 Silivri/İSTANBUL

Cep: (543) 260 31 98

E-posta: muhammet.er.2566@gmail.com