

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FENBİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PİRİMİDİNLERİN BAZI ALDEHİT VE KETONLARLA KONDENZASYON
VE HALKALAŞMA REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Ayten SARIKAYA

KİMYA ANABİLİM DALI

Her hakkı saklıdır

ANKARA

2008

TEZ ONAYI

Ayten SARIKAYA tarafından hazırlanan “Pirimidinlerin Bazı Aldehit ve Ketonlarla Kondenzasyon ve Halkalaşma Reaksiyonlarının Araştırılması” adlı tez çalışması 08/07/2008 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Jüri Üyeleri:

Başkan: Prof. Dr. Fatma Sevin DÜZ

Üye: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Üye: Doç. Dr. Tahir DAŞKAPAN

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Orhan ATAKOL

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PİRİMİDİNLERİN BAZI ALDEHİT VE KETONLARLA KONDENZASYON VE HALKALAŞMA REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ayten SARIKAYA

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Bu tez çalışmasında 1,3-dimetilbarbitürik asitin aldehit ve ketonlarla kondenzasyon ve halkalaşma reaksiyonları incelenmiştir. Araştırmanın birinci aşamasında 1,3-dimetilbarbitürik asit ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları sulu ortamda ılıman koşullarda katalizörsüz olarak ve organik çözücü ortamında Lewis asitleri katalizörlüğünde gerçekleştirilmiş, 5-alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit türevleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Her iki yöntem ürün izolasyonu, uygulanma kolaylığı ve verimler açısından değerlendirilmiştir. Sulu ortamda yapılan kondenzasyon reaksiyonları başarılı bulunmuştur.

İkinci aşamada sentezlenen 5-alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit türevleri asidik koşullarda tek basamakta halkalaştırılmış ve furo[2,3-d]pirimidin-2,4-dionların sentezi gerçekleştirilmiştir. Halkalaşma reaksiyonun optimizasyonu gerçekleştirilmiş ve reaksiyonun en ideal koşulları belirlenmiştir. Her basamakta elde edilen ürünlerin yapıları IR, ¹H-NMR, GC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Böylece furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi için ekonomik ve basit bir yöntem geliştirilmiştir.

Temmuz 2008, 99 sayfa

Anahtar Kelimeler: Pirimidinler, kondenzasyon, halkalaşma, aldehitler ve ketonlar

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF CONDENSATION AND CYCLISATION REACTIONS OF PYRIMIDINES WITH SOME ALDEHYDES AND KETONES

Ayten SARIKAYA

Ankara University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

In this MSc thesis, condensation and cyclisation reactions of 1,3-dimethylbarbituric acid with some aldehydes and ketones were studied. In the first part of the research, condensation reactions of 1,3-dimethylbarbituric acid with aldehydes have been carried out either in aqueous media without a catalyst or in some organic solvents with a Lewis acid as a catalyst. Both methods were compared according to their applicability, simplicity of product isolation and product yields. The aqueous reaction system was found to be better than an organic solvent/Lewis acid catalyst system.

In the second part of this work, furo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones were effectively synthesized in one-step from the cyclisation reactions of 5-alkylidene-1,3-dimethylbarbituric acid derivatives in acidic condition. The cyclisation reactions were optimized and the structure of the products obtained at each step were elucidated by usual spectral methods (FTIR, ¹HNMR, GC-MS). In conclusion, a simple and economical synthetic procedure was developed for the synthesis of furo[2,3-d]pyrimidines.

July 2008, 99 pages

Key Words: Pyrimidines, condensation, cyclisation, aldehydes and ketones.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar beşeri ilişkilerde de engin fikirleriyle yetişme ve gelişmeme katkıda bulunan, manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ'ye (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Her aşamada tüm imkanlarıyla bana yardımcı olan arkadaşım Ali DİNÇSÖNMEZ ile laboratuvarında birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma, çalışmalarım süresince birçok fedakarlıklar göstererek, maddi ve manevi olarak her zaman beni destekleyen aileme en derin duygularla teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, 106T066 nolu proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Maddi desteği nedeniyle TÜBİTAK' a teşekkürlerimi sunarım.

Ayten SARIKAYA

Ankara, Temmuz 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1 Genel Bilgiler	3
2.2 Kaynak Araştırması	5
2.2.1 Barbitürik asit ve türevleri.....	5
2.2.2 5-Alkiliden ve 5-ariliden barbitürik asit sentez yöntemleri.....	7
2.2.3 Alkiliden çift bağının α,β - konumundan β,γ - konumuna izomerleştirilmesi	10
2.2.4 Furo[2,3-d]pirimidinlerin sentez yöntemleri	12
2.2.5 Furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.....	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	35
3.1 Materyal.....	35
3.1.1 Spektral analizler.....	35
3.1.1 Kimyasal maddeler	35
3.2 Yöntem.....	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	38
4.1 1,3-Dimetilbarbitürik Asit Sentezi	38
4.2 5-Alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik Asitlerin Sentezi	39
4.2.1 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi	39
4.2.2 5- Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi	42
4.2.3 5-(2-Etilbütiliden) -1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi	43
4.2.4 5-(3-Fenilpropiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi	45
4.3 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik Asitte Çift Bağ İzomerleştirilme Çalışmaları.....	46
4.4 Furo[2,3-d]pirimidinlerin Sentezi	47
4.4.1 Furo[2,3-d]pirimidinler için genel sentez yöntemi	47
4.4.2 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin -2,4-(1,3-H)dionun sentezi	47
4.4.3 1',3'-dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan -1,6'-furo[2,3-d]pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun sentezi	48
4.4.4 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-metilfuro[2,3-d]pirimidin -2,4-(1,3-H)dionun sentezi	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
5.1 α -Dallanmış Aldehitler İle 1,3-Dimetilbarbitürik Asitin Reaksiyonları	51
5.1.1 İzobütiraldehitin 1,3-dimetilbarbitürik asit ile reaksiyonu.....	51
5.1.2. Sikloheksankarboksaldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu	55

5.1.3 2-Etilbütilaldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu	56
5.2 Aril Grubu İçeren Aldehitler İle 3-Dimetilbarbitürik asitin Reaksiyonları	58
5.2.1 2-Fenilpropiyonaldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu	58
5.2.2 3-Fenilpropiyonaldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu	59
5.2.3 Düz zincirli aldehitler ve ketonlar ile 3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonları	60
5.3 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik Asitte Çift Bağ izomerleştirilmesi	60
5.4 Furo[2,3-d]pirimidin-2,4-dionların Sentezi.....	61
5.4.1 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin halkalaşma reaksiyonu	62
5.4.2 5-Siklohekzimetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin halkalaşma reaksiyonu	64
5.4.2 5-(2-Etilbütiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin halkalaşma reaksiyonu.....	66
KAYNAKLAR	69
EKLER.....	74
Ek 1 1,3-Dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu	75
Ek 2 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu	76
Ek 3 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H NMR spektrumu	77
Ek 4 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	78
Ek 5 Dibarbitürat türevinin IR spektrumu	79
Ek 6 Dibarbitürat türevinin ¹ H NMR spektrumu... ..	80
Ek 7 Dibarbitürat türevinin ¹³ C NMR spektrumu	81
Ek 8 5-Siklohekzimetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu	82
Ek 9 5-Siklohekzimetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H-NMR Spektrumu	83
Ek 10 5-Siklohekzimetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asidin GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	84
Ek 11 5-(2-Etilbütiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu	85
Ek 12 5-(2-Etilbütiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H-NMR spektrumu.....	86
Ek 13 2-(2-Etilbütiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	87
Ek 14 5-(3-Fenilpropiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H-NMR spektrumu.....	88
Ek 15 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun IR spektrumu	89
Ek 16 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ¹ H-NMR spektrumu	90
Ek 17 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ¹³ C-NMR spektrumu	91

Ek 18 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	92
Ek 19 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d] pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun IR spektrumu	93
Ek 20 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d] pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun ¹ H-NMR spektrumu	94
Ek 21 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d] pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	95
Ek 22 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun IR spektrumu	96
Ek 23 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ¹ H-NMR spektrumu	97
Ek 24 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	98
ÖZGEÇMİŞ	99

SİMGELER DİZİNİ

Ar	Aril
DMF	N,N-Dimetil formamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
Et	Etil
¹ H-NMR	Proton nükleer magnetik rezonans
FTIR	Fourier dönüşümlü kızıl ötesi kızıl ötesi
İTK	İnce tabaka kromatografisi
Me	Metil
MeOH	Metil alkol
MS	Kütle spektrometresi
Ph	Fenil
t	tekli
i	ikili
d	dörtlü
ç	çoklu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Furan, pirimidin ve furopirimidin yapısal izomerleri	3
Şekil 2.2. Furopirimidin türevlerinin adlandırılması	4
Şekil 2.3 Barbitürik asitin bazı tautomerleri	7
Şekil 2.4 Antiviral etki gösteren bazı furo[2,3-d]pirimidinler	32
Şekil 2.5 Antitümöral etki gösteren bazı furo[2,3-d]pirimidinler	33
Şekil 2.6 Bazı dihidrofolat redüktaz inhibitörleri.....	33
Şekil 2.7 Antiviral etki gösteren bazı furo[2,3-d]pirimidinler	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Sikloheksankarboksaldehit ve 1,3-dimetilbarbitürik asitin	
Lewis asit katalizörlü kondenzasyon reaksiyonları.....	43
Çizelge 4.2 2-Etilbütraldehit ve 1,3-dimetilbarbitürik asitin	
Lewis asit katalizörlü kondenzasyon reaksiyonları.....	45
Çizelge 5.1 5-Alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitlerin halkalaşma	
koşulları	67

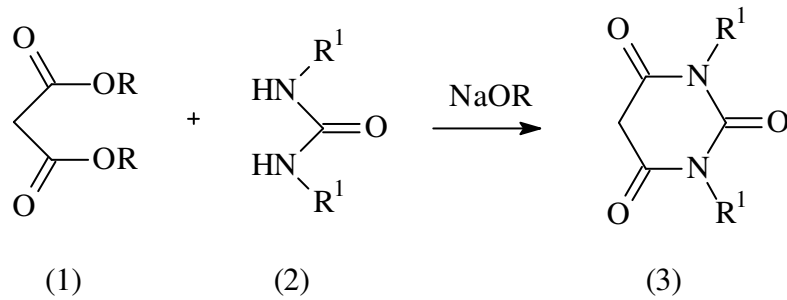
1. GİRİŞ

Pirimidinler ve iki ya da üç halkalı türevleri ilaç araştırmalarında önemli bir yere sahiptir. Doğal pirimidin bazlarına benzerlikleri nedeniyle bu tür bileşikler farklı makro yapılarla ve reseptörlerle etkileşebilirler. Bu nedenle yeni ilaç aktif maddeleri sentezinde pirimidinler ve iki veya üç halkalı türevleri oldukça önemlidir.

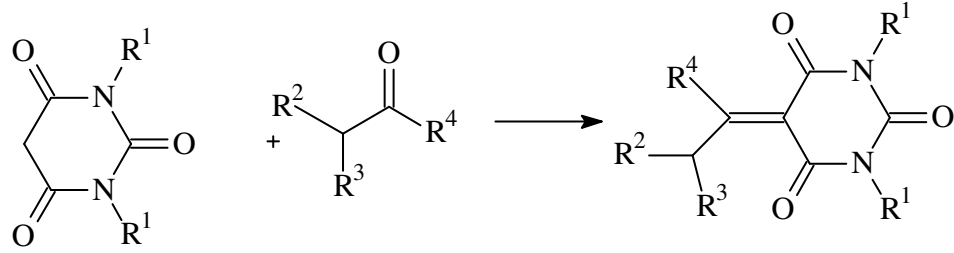
Bir pirimidin ve bir furan halkasının birleşmesiyle oluşan furopirimidin türevleri; herbisit, antitümoral ve kemoterapötik etki, gibi değişik biyolojik aktivite gösteren heterohalkalı bileşikler olarak bilinmektedir. Bu bileşiklerin özellikle halka üzerinde değişik pozisyonlarda amino ve hidroksi grupları içeren bir çok türevi sentezlenmiş olup, bunların bir çoğunun biyolojik aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Furopirimidinlerin kansere ve HIV virüsüne karşı etkileri de halen incelenmekte olup son yıllarda yapılan araştırmalar da ilaç aktif maddesi olarak kullanılabileceklerini ortaya koymaktadır.

Fuopirimidinlerin sentezleri için izlenen metotlar, çok basamaklı olup, çıkış maddesi ve reaktif olarak pahalı ve kolay temin edilemeyen bileşikleri içermektedir. Bu bileşikler ile ilgili son yıllarda yapılan araştırmalar, biyolojik aktivite tayinlerine ilave olarak, basamak sayısı az, yüksek verimli, kolay bulunabilir ve ucuz çıkış maddeleri ile gerçekleştirilebilen reaksiyonların geliştirilmesi üzerinedir. Bir başka ifadeyle bu önemli bileşiklerin ekonomik olarak üretilmesine çalışılmaktadır.

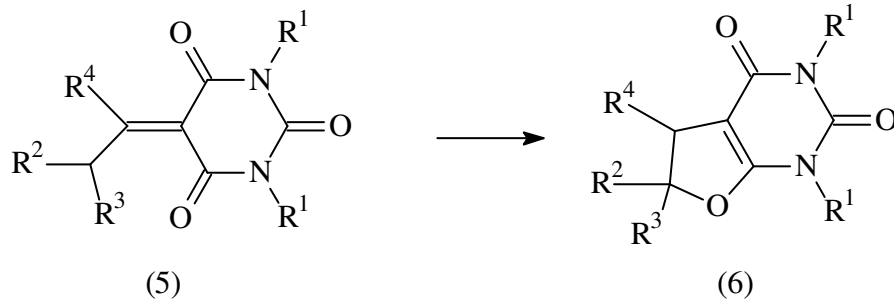
Bu tez çalışmasında amaçlanan furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi için yeni ve daha ekonomik bir yöntemin geliştirilmesidir. Uygulanacak yöntem aşağıdaki reaksiyonlarla basitçe özetlenmiştir.



Birinci aşamada malonat esterleri (1) ile üre türevlerinin (2) reaksiyonundan sentezlenen 1,3-dialkilbarbitürik asitlerin (3) karbonil bileşikleriyle kondenzasyonundan 5-alkiliden barbitürik asit (5) türevlerinin sentezi incelenecektir. Daha sonra 5-alkilidenbarbitürik asitlerde (5) çift bağın α,β pozisyonundan β,γ pozisyonuna izomerleşmesi için gerekli reaksiyon koşulları araştırılacaktır.



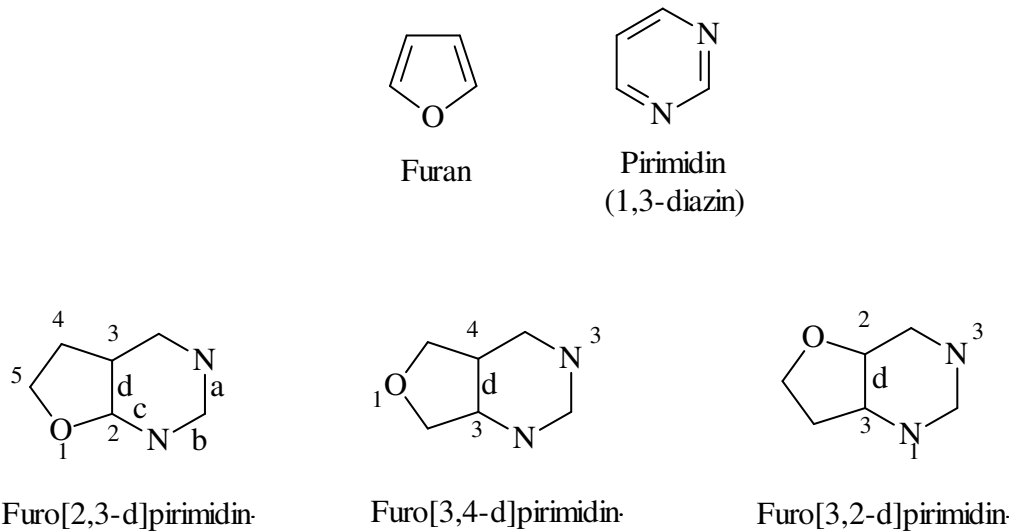
Son basamakta halka kapanması reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi planlanmıştır. Bu reaksiyon için 2-hidroksi-3-alkenilpirido[1,2-a]pirimidinlerin asidik ortamda halka kapanması ile furo[2,3-d]pirido[1,2-a]pirimidinlere dönüştürülmesi reaksiyonunun benzeri şartlar uygulanması amaçlanmıştır (Güllü 1993). Araştırma kapsamında 5-alkilidenbarbitürik asitlerden (5) furo[2,3-d]pirimidinlerin (6) sentezi incelenip, halkalaşmayı etkileyen koşullar (katalizör/reaktif türü, katalizör/reaktif derişimi, süre, sıcaklık vb) belirlendikten sonra halkalaşma reaksiyonunun optimizasyonuna çalışılacaktır.



2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Genel Bilgiler

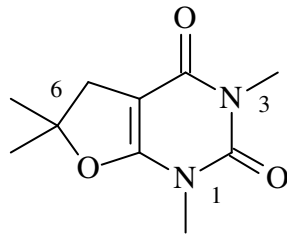
Pirimidin (1,3-diazin), altılı halkada 1,3-konumunda iki tane azot atomu içeren aromatik bileşiktir. Pirimidin halkasının azot atomları farklı konumlarda yer alan iki izomeri vardır. Bunlar azot atomlarının 1,2-konumunda olduğu piridazin (1,2-diazin) ve 1,4-konumunda olduğu pirazindir (1,4-diazin). Pirimidin doğada en yaygın bulunan heterosiklik halka sistemidir. Başta nükleik asitler olmak üzere, ayrı veya bitişik halkalı olarak bazı B grubu vitaminlerde ve kimi alkoloitlerde bulunur. Furan ise yapısında bir oksijen atomu içeren beş üyeli heteroaromatik bir bileşiktir. Bir furan ve bir pirimidin halkasının kaynaşması ile oluşmuş heterohalkalı bileşikler furopirimidinler olarak adlandırılır. Furopirimidinlerin, furan ve pirimidin halkalarının kaynaşma yerlerine göre üç farklı izomer yapısı vardır. Bu izomerler furo[2,3-d]pirimidin, furo[3,4-d]pirimidin ve furo[3,2-d]pirimidindir. Şekil 2.1’de furan, pirimidin ve furopirimidin yapısı izomerleri gösterilmiştir.



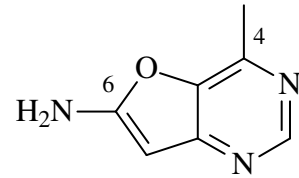
Şekil 2.1. Furan, pirimidin ve furopirimidin yapısı izomerleri

Fuopirimidinler kaynaşma yerlerine göre adlandırılırlar. Adlandırma kuralları şu şekilde özetlenebilir. İlk olarak halkalardan en çok heteroatomu yapısında bulunduran,

temel yapı (kök) alınırken, heteroatom sayıları eşit ise en büyük halka temel yapı alınır. İkinci basmakta kaynaşmış olan halkalar önce ayrı ayrı değerlendirilir. Temel halka bağlarına harfler verilirken diğer halka atomlarına numara verilerek kaynaşma yerleri belirlenir. Bu uygulamada kaynaşma yerlerine en küçük numara ve harf verilir. Son olarak kaynaşmış halkalardaki substitüentlerin yerlerinin belirtilebilmesi için temel halkadaki uygun heteroatomdan başlanarak numaralandırılır ve bu numaralandırmaya göre substitüentlerin yerleri belirtilir. Şekil 2.2 de bu kurallara göre adlandırılmış furopirimidin türevleri gösterilmiştir.



5,6-dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin
(1,3 H)-2,4-dion



4-metil-6-aminofuro[3,2-d]pirimidin

Şekil 2.2. Furopirimidin türevlerinin adlandırılması

2.2 Kaynak Araştırması

Daha önce de belirtildiği gibi üç farklı furopirimidin türevi vardır. Fakat literatürde bu izomerlerden furo[2,3-d]pirimidinler ile ilgili çok fazla çalışma bulunmasına rağmen diğer iki izomerle ilgili daha az bilgi yer almaktadır.

Literatürde yer alan çalışmalarda furo[2,3-]pirimidinlerin sentezi genelde iki farklı yol üzerinden yürütülmektedir. Bu yollardan birincisine göre, iki halkalı heterosiklik bir bileşik olan furopirimidin, önce pirimidin halkasının oluşturulup daha sonra pirimidin halkası üzerine furan halkası kurularak sentezlenmektedir. İkinci yöntem de ise, furan halkasının kurulup, furan halkası üzerine pirimidin halkasının oluşturulması ile furo[2,3-d]pirimidin sentezidir. Her iki yöntem, reaksiyonların çok basamaklı ve verimlerin düşük olması açısından benzerdir. Bu bölümde her iki yöntemle ilgili yapılan çalışmalar hakkında bilgi verilecektir. Bu tez çalışması barbitürik asitlerden alkiliden barbitürik asitlerin sentezini kapsadığı için barbitürik asit türevlerinin ve alkiliden barbitürik asit türevlerinin sentezleri ile ilgili literatür araştırmasına özellikle yer verilmiştir.

2.2.1 Barbitürik asit ve türevleri

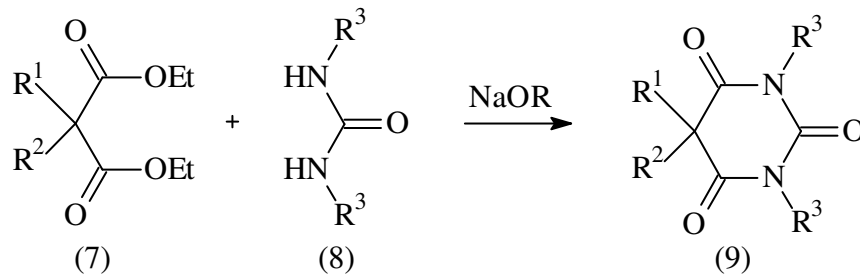
Bu tez çalışmasında furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde çıkış maddesi olarak barbitürik asit türevlerinin kullanılması planlanmıştır. Bu nedenle barbitürik asit türevlerinin sentez yöntemleri ve özellikleri araştırılmıştır.

Barbitürik asitler 1863’de sentezlenmiş olan ve 1900’ lerde sedatif-hipnotik özelliklere sahip olduğu anlaşılan bir bileşik sınıfıdır. İlk olarak Adolf von Baeyer tarafından malonik asitle ürenin reaksiyonu sonucu 1863 yılında sentezlenmiştir.

Barbitürik asit biyolojik aktiviteye sahip değilken, 1882 yılında sentezlenen 5,5-dietilbarbitürik asitin sedatif ve hipnotik etki gösterdiğinin belirlenmesiyle barbitürik asitler yıllarca birçok çalışma için ilgi uyandıran bir bileşik sınıfı olmuştur (Conrad 1882, Fischer 1903). Yüzlerce farklı türevi sentezlenen barbitürik asitlerden 50 kadarı

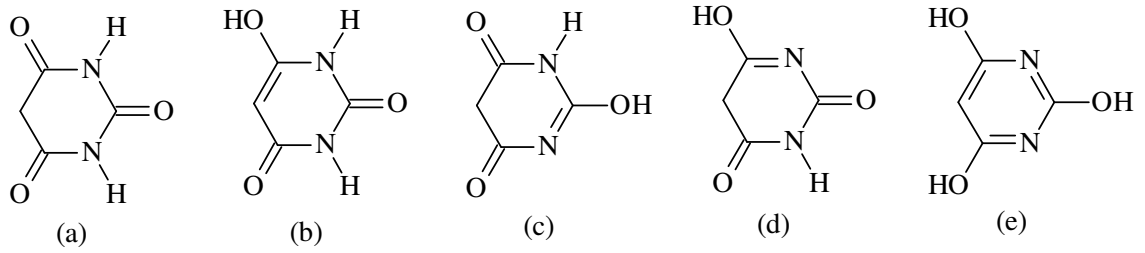
sedatif, hipnotik, antidepresan ve anestezik amaçla tedaviye sunulmasına rağmen, sonradan keşfedilen önemli yan etkileri nedeniyle günümüzde bunlardan sadece bir düzine kadar ilaç olarak kullanılmaktadır.

1863'de Baeyer'in ortaya koyduğu sentez metodu zamanla bazı modifikasyonlara uğramışsa da temelde fazla bir değişiklik olmamıştır. Bu yöntemle göre süstitüe malonik esterlerle (7) üre türevleri (8) bir alkoksit varlığında belli bir süre ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirilmekte ve barbitürik asit türevleri (9) elde edilmektedir.



Barbitürik asitin pKa' sı 4'tür ve asetik asitin pKa (4,75) değeri ile karşılaştırılabilir. Asitliği proton ayrılması ile oluşan anyonun yeterli mezomeri ile stabilize edilmesine dayanır. 5-Konumunun alkilasyonu ile asitliği önemli derecede azalır.

Barbitürik asitlerin olası tautomerlerinin (Şekil 2.3) belirlenmesi ile ilgili yapılan birçok teorik ve deneysel çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda tautomeriyi belirleyen en önemli koşulun pH olduğu gözlemlenmiştir. pH ≤ 3 olduğunda yani asidik koşullarda en kararlı tautomerin triketo yapısı iken, en kararsız tautomerin trihidroksi yapısı olduğu belirlenmiştir. Başka bir kararlı yapının (b) tautomeri olduğu ancak (a)-(b) geçişi için triketo yapısına bir miktar enerji verilmesi gerektiği belirtilmiştir (Loofbourow 1940, Maclead, 1967). Bu da ortam koşullarının da tutomeriyi etkilediğinin bir göstergesidir. Bunun dışında barbitürik asitin N alkilasyonu tautomerik dönüşümleri etkilemektedir. N-Alkilbarbitürikasitte barbitürik asite oranla daha az sayıda olası tautomer varken, her iki N atomunun alkilasyonu ile oluşabilecek iki farklı tautomer vardır. Bu da N-süstitüe barbitürik asit türevlerinde triketo yapısının kararlılığının arttığını gösterir.

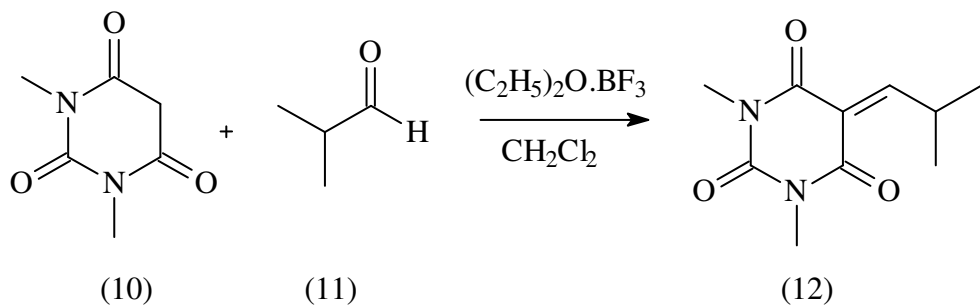


Şekil 2.3 Barbitürük asitin bazı tautomerleri

2.2.2 5-Alkiliden ve 5-ariliden barbitürük asit sentez yöntemleri

Bu tez çalışmasında barbitürük asit türevleri ile karbonil bileşiklerinin kondenzasyon reaksiyonlarının araştırılması planlanmıştır. Kondenzasyon reaksiyonları ile 5-alkiliden barbitürük asitlerin sentezlenebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla literatürdeki 5-alkiliden ve 5-ariliden barbitürük asit türevlerinin sentez reaksiyonları araştırılmıştır. Yapılan literatür araştırmasında bu konuyla ilgili bulunan çalışmalar kronolojik sıraya göre bu bölümde verilmiştir.

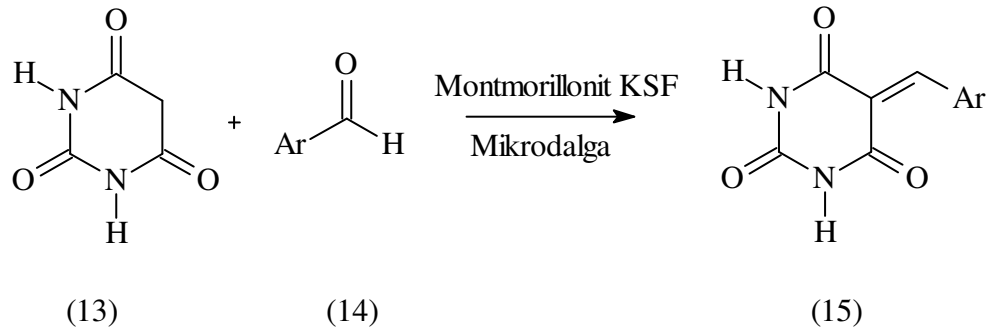
1,3-Dimetilbarbitürük asit (10), izobütiraldehit (11) ile bor triflor eterat varlığında oda sıcaklığında diklormetan içerisinde reaksiyona sokulmuştur. 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürük asitin (12) % 95 verimle sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada izobütiraldehit dışında başka bir aldehit kullanılmamıştır (Bolte 1982).



Literatürde alifatik aldehitler ile 1,3-dikarbonil bileşikleri olan malonatların kondenzasyonuna ait birçok çalışma bulunmasına rağmen, yine 1,3-dikarbonil bileşiği olan barbitürük asitlerle alifatik aldehitlerin kondenzasyonları ile ilgili başka çalışma

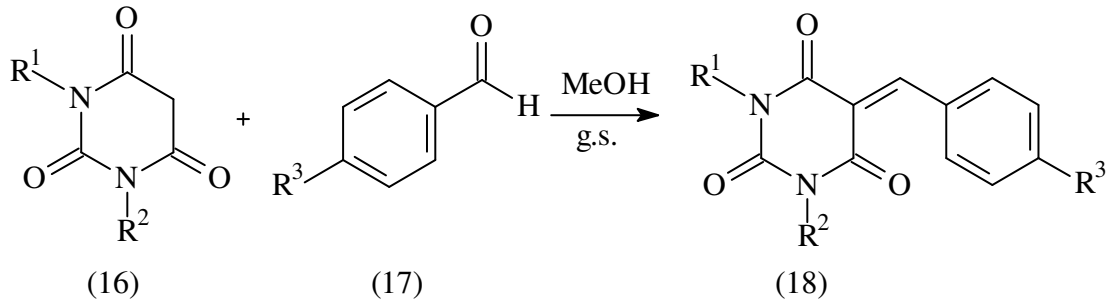
bulunmamaktadır. Buna karşın arilkarboksaldehitlerle barbitürik asitlerin kondenzasyon reaksiyonları ile ilgili birçok araştırma mevcuttur. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar ve ayrıntıları aşağıda özetlenmiştir.

Barbitürik asit (13) ve arilkarboksaldehitler (14), asidik Montmorillonit KSF varlığında çözücüsüz ortamda mikrodalga enerjisi kullanılarak reaksiyona sokulmuş, 5-(arilmetilen)barbitürik asitler (15), % 68-% 98 arası değişen verimlerle sentezlenmiştir. Reaksiyon oda koşullarında yavaş gerçekleşirken, mikrodalga enerjisi kullanıldığında reaksiyon hızının önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (Villemin 1990).



Ar: 4-ClC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂,

p-Hidroksibenzaldahit ve p-metoksibenzaldehitin (17) barbitürik asitlerle (16) kondenzasyon reaksiyonu metanol içinde geri soğutucu altında kaynatılarak gerçekleştirilmiştir. Kondenzasyon ürünleri (18) iyi verimlerle elde edilmiştir. (Jursic 2001).

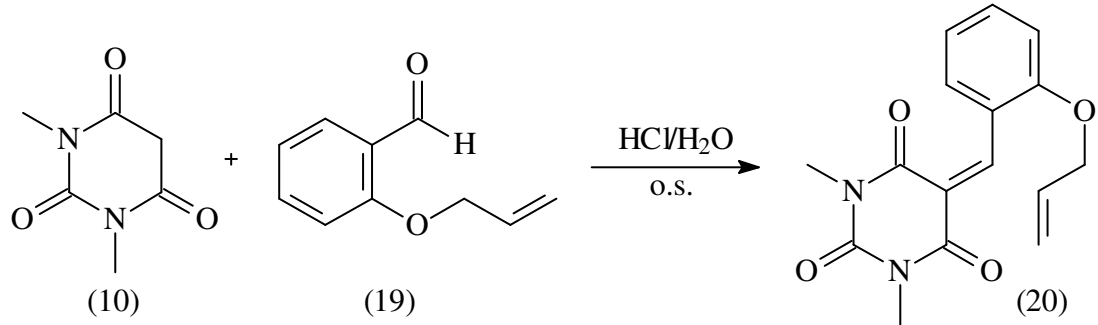


R^1 : H, CH₃

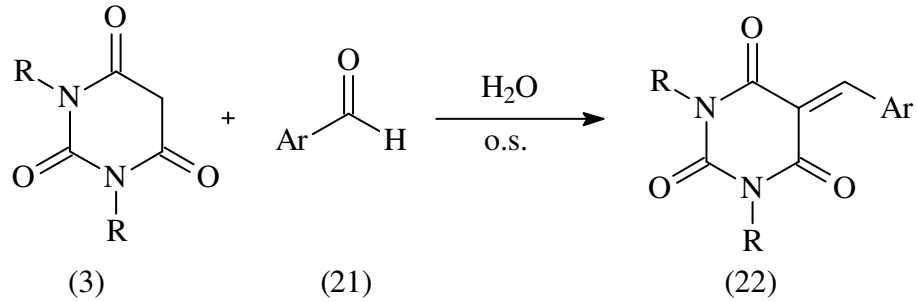
R^2 : H, CH₃, C₆H₅

R^3 : OH, OCH₃

Yapılan başka bir çalışmada 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) sulu HCl çözeltisi oda sıcaklığında karıştırılırken, 2-allyloksibenzaldehit (19) oda sıcaklığında katılarak 1,5 saat karıştırılmış ve ürün (20) % 90 verimle sentezlenmiştir (Bhuyan 2004). Reaksiyon ılıman koşullarda gerçekleştirilmesi ve kısa sürede yüksek verimle ürün elde edilmesi açısından oldukça başarılı bulunmuştur.



Bhuyan tarafından yapılan başka bir çalışmada aromatik aldehytlar (21) barbitürik asitlerle (3) oda sıcaklığında sulu ortamda katalizörsüz olarak reaksiyona sokulmuş ve ariliden barbitürik asitler (22) %80-%98 arasında değişen verimlerle sentezlenmiştir. Reaksiyon süreleri 2-30 dakika arasında değişmekte ve reaksiyon sonunda tek ürün oluşmaktadır (Bhuyan 2005).



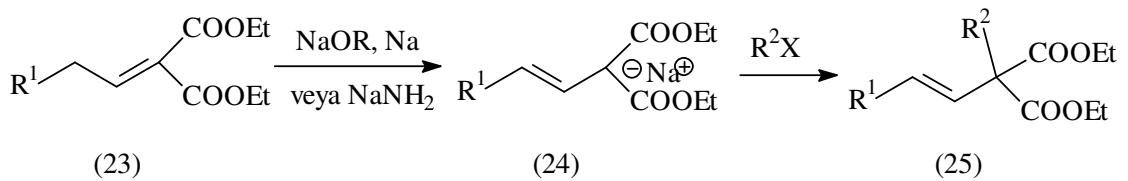
R : H, Me

Ar : C₆H₅, p-ClC₆H₄, p-OHC₆H₄,

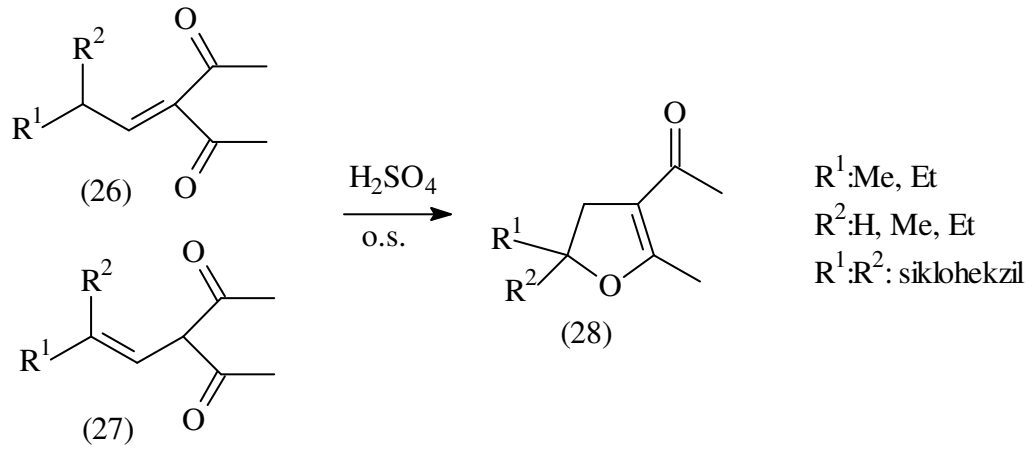
2.2.3 Alkiliden çift bağının α,β - konumundan β,γ - konumuna izomerleştirilmesi

Barbitürik asitler ile karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu ile 5-alkiliden ve/veya 5-alkenil barbitürik asit türevlerinin sentezlenebileceği bu araştırmada öngörülmüştür. 5-alkenilbarbitürik asitlerin sentezlenmeleri durumunda, 2-hidroksi-3-alkenilpirido[1,2-a] pirimidinlere benzer biçimde, furo[2,3-d]pirimidinleri verecek şekilde halkalaşabileceği (Güllü 2003), ancak 5-alkilidenbarbitürik asitlerin halkalaşmasında problem çıkabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle kondenzasyon reaksiyonu ürünleri olan 5-alkilidenbarbitürik asit türevlerinde çift bağın α,β - konumundan β,γ - konumuna izomerleştirilme çalışmaları planlanmıştır. Bu bölümde, bu konuyla ilgili yapılan literatür araştırmasına yer verilmiştir.

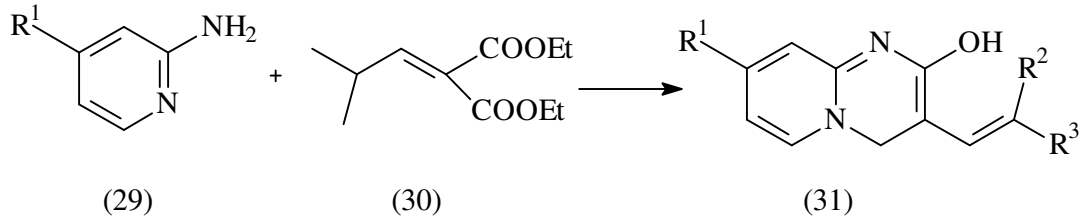
Bazı alkilidenmalonat türevlerinde çift bağın α,β - pozisyonundan β,γ - pozisyonuna izomerleştirilmesi üç farklı reaktif varlığında denenmiştir. Bu amaçla sırası ile bir alkoksit, Na metali ve sodyum amit kullanılmıştır. Bu reaksiyonlarda, izomerleşmeye alkilleme reaksiyonları eşlik etmiş ve alkilidenmalonat türevlerinde (23) alkiliden çift bağı alkenil konumuna kaydırılırken α -alkilleme gerçekleştirilmiştir. En iyi sonuç, Na metali kullanıldığında alınmış ve %50-%60 verimle alkenilmalonatlar (25) elde edilirken, sodyum amit kullanıldığında verimler %10 -%40 arasında kalmıştır (Cope 1940).



Çift bağın izomerleştirilmesi ile ilgili başka bir çalışmada H₂SO₄ kullanılmış, oda sıcaklığında izomerleşme ve ardından halkalaşma reaksiyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir. %54 ile %80 arasında değişen verimlerle 4,5-dihidrofuranlar (28) elde edilmiştir (Verhe 1982).



Yapılan başka bir çalışmada pirido[1,2-a]pirimidinlerin eldesinde izomerleşme ve halkalaşma reaksiyonu tek basamakta gerçekleştirilmiştir. 2-Aminopiridinler (29) ile alkilidenmalonatların (30) halkalaşma reaksiyonu sonucunda 3-(1-alkenil)pirido[1,2-a]pirimidinler (31) yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Güllü 1993).

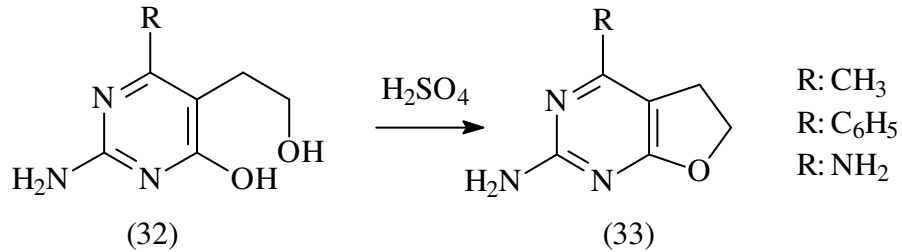


2.2.4 Furo[2,3-d]pirimidinlerin sentez yöntemleri

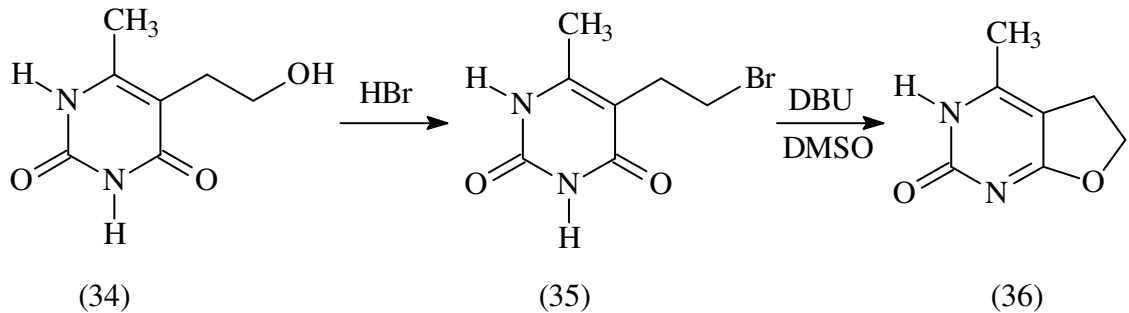
Furo[2,3-d]pirimidin türevleri genelde iki farklı yöntemle sentezlenmektedir. Bu bölümde her iki yöntemle ilgili bilgi verilmiştir. Öncelikle pirimidin halkasından çıkılarak furo[2,3-d]pirimidin sentezlerine, daha sonra furan halkasından çıkılarak furo[2,3-d]pirimidin sentezlerine benzer reaksiyonlar birbirini takip edecek şekilde yer verilmiştir.

i) Pirimidin halkası üzerine furan halkası kurularak furo[2,3-d]pirimidin sentez yöntemleri

Furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezleriyle ilgili bir çalışmada, γ -butirolaktonlardan uygun bir yöntem ile 5-(2-hidroksietil)-2-amino-4-hidroksipirimidinler (32) sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler, derişik sülfirik asit ile halka kapanması reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidinlere (33) %57-%100 arası verimlerle dönüştürülürken, aynı reaksiyonda sülfirik asit yerine hidroklorik asit ile tiyonil klorür kullanıldığında verim %20 'de kalmıştır. Bu rekaksiyonda en iyi sonuç R grubunun CH₃ olması durumunda alınmış, %100 verimle 2-amino-4-metil-5,6-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin sentezlenmiştir (Schrage,1951).

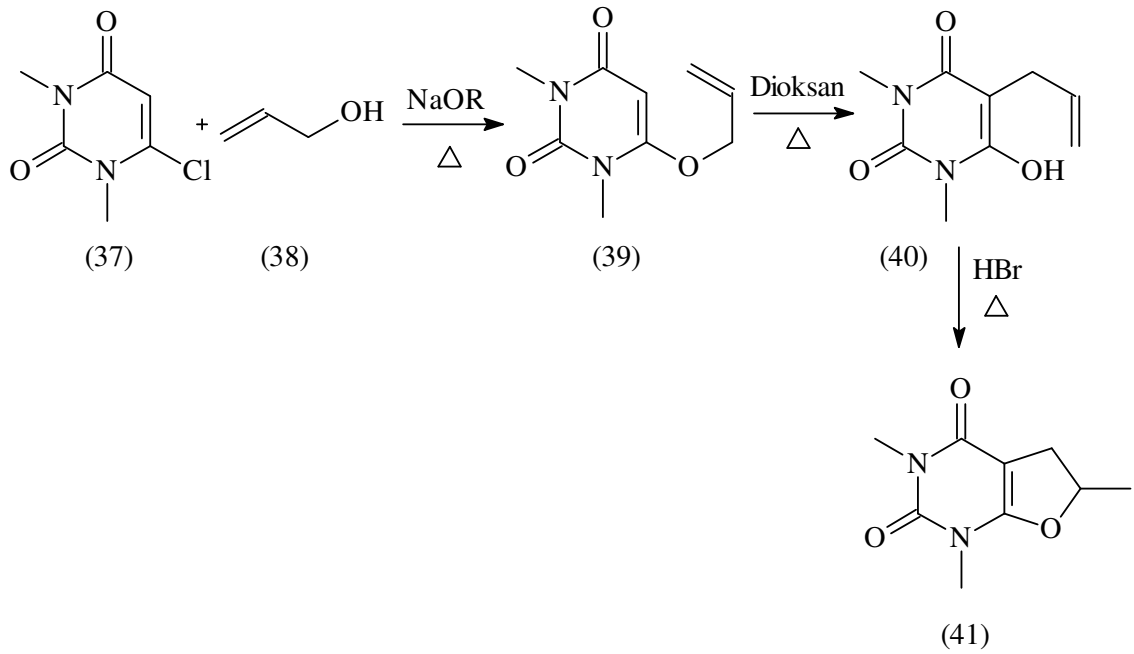


5-(2-Hidroksietil)-6-metilpirimidin-2,4-(1H,3H)dion (34) % 48'lik HBr ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatılarak 5-(2-brometil)-6-metilurasil (35) % 94 verimle elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiğin DMSO' daki çözeltisine DBU (1,8-diazobisiklo[5.4.0]undek-7-en) ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karıştırılması ile %79 verimle 4-metilfuro[2,3-d]pirimidin-2-on (36) sentezlenmiştir (Furukawa, 1981).

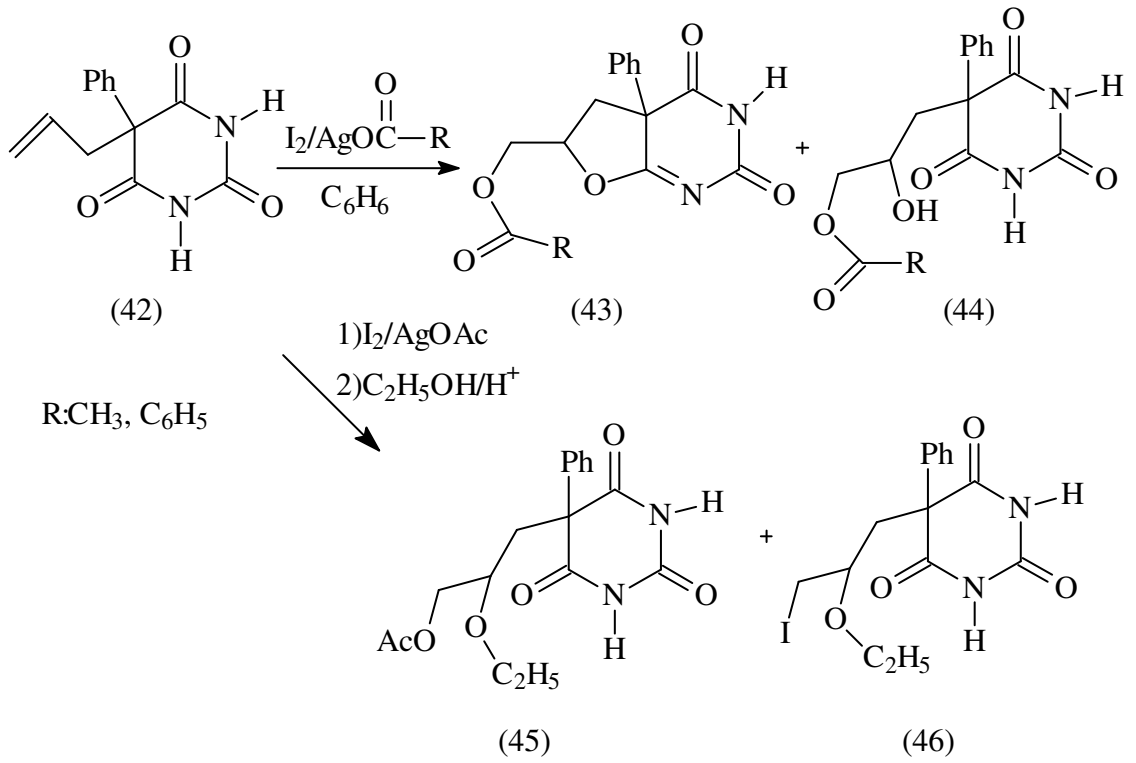


Başka bir çalışmada uygun bir yolla sentezlenen 1,3-dimetil-6-klorpirimidin-2,4-dionun (37) sodyum varlığında allil alkolle (38) yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilen

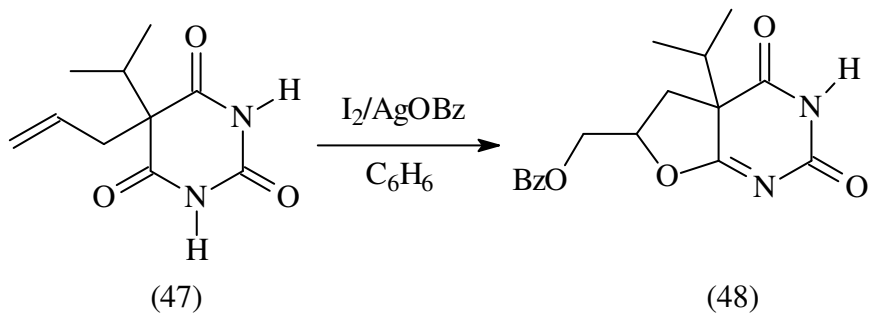
reaksiyonunda, klor atomu yerine alliloksi grubu geçmiş ve 6-alliloksi-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (39) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşik dioksan içinde kaynatıldığında 5-allil-1,3-dimetilbarbitürik asite (40) çevrilmiştir. Son basamakta asidik koşullarda 5-allil-1,3-dimetilbarbitürik asitin halka kapanması reaksiyonu ile % 74 verimle 1,3,6-trimetil-5,6-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-2,4-dion (41) sentezlenmiştir (Kawahara 1984, 1985).



2-Allil-2-fenilmalonattan sentezlenen 5-allil-5-fenilbarbitürik asit (42), I_2 ve AgOBz veya AgOAc ile reaksiyona sokulduğunda furo[2,3-d]pirimidin türevi (43) ve çift bağa katılma ürünü (44) elde edilmiştir. Bu reaksiyonda AgOBz kullanıldığında (2,1-diokso-4a-fenil-2,3,4,4a,6-hekzahidrofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)metil benzoat (43) %18 verimle sentezlenirken, AgOAc kullanıldığında (2,1-diokso-4a-fenil-2,3,4,4a,6-hekzahidrofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)metil asetat (43) yalnızca %10 verimle elde edilebilmiştir (Smissman 1970).

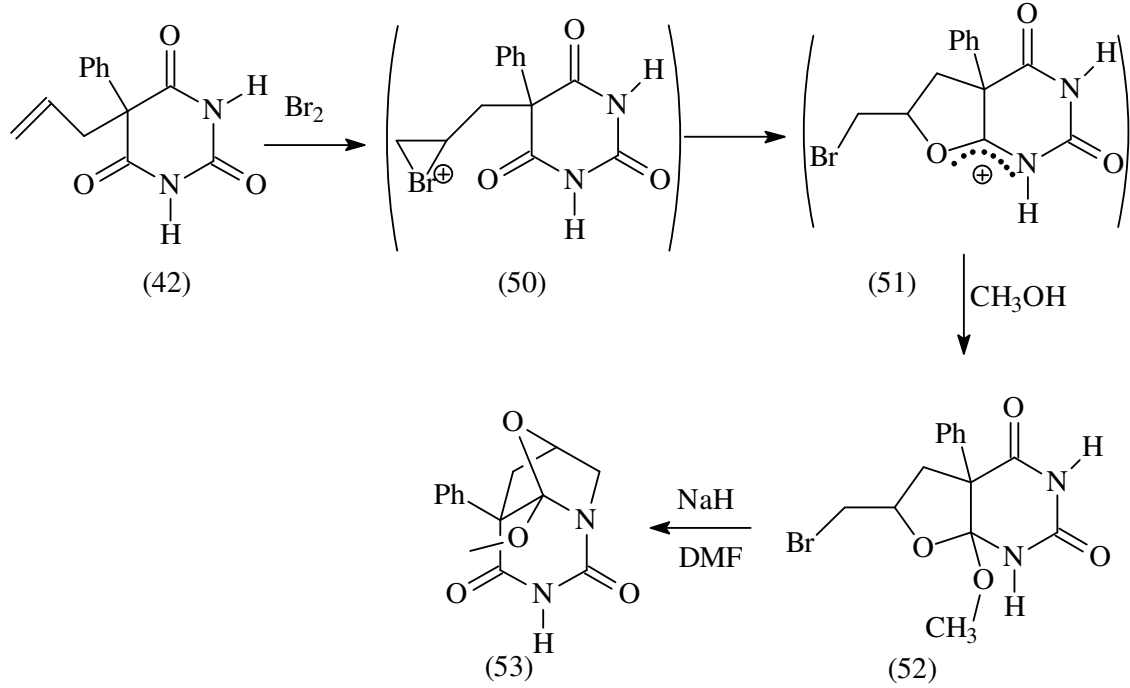


Aynı yayında benzer şekilde 5-izopropil-5-allilbarbitürik asit (47), I₂ ve AgOBz ile reaksiyona sokulduğunda %28 verimle (2,1-diokso-4a-izopropil-2,3,4,4a,6-hekzahidrofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)metil benzoat (48) sentezlenmiştir. Bir önceki reaksiyondan farklı olarak 4a konumunda fenil yerine izopropil grubunun geçmesi reaksiyonu nispeten kolaylaştırmış ve %10' luk bir verim artışı gözlenmiştir.

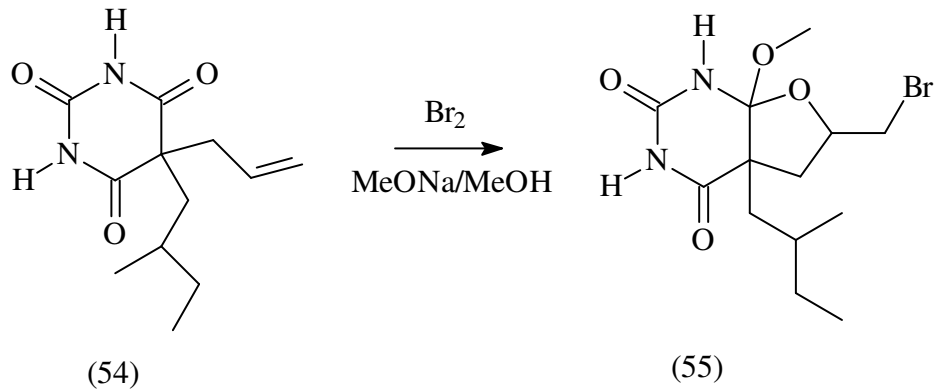


Brouillette tarafından yapılan bir çalışmada 5-allil-5-fenilbarbitürik asit (42) metanol içinde bromlanarak 6-bromometil-8-metoksi-9-fenilfuro[2,3-d]pirimidin (52) sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bu bileşik DMF içinde NaH ile reaksiyona

sokulduğunda N-alkilasyon ile 7a-metoksi-4a-metiltetrahidro-2H-1,6-methanofuro[2,3-d] pirimidin-2,4-dion (53) elde edilmiştir (Brouillette 1984).

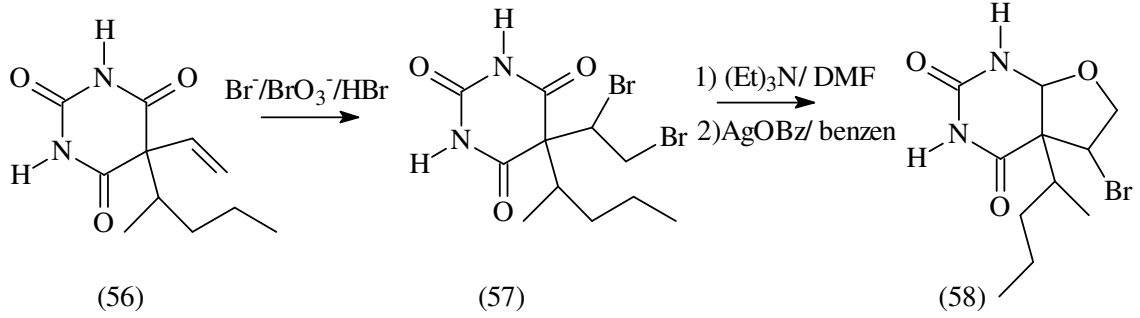


Görlitzer tarafından yapılan bir çalışmada 5-allilbarbitürik asit türevi (54), bir alkoksit varlığında bromlama reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidin (55) türevine %37 verimle dönüştürülmüştür (Görlitzer 1991).

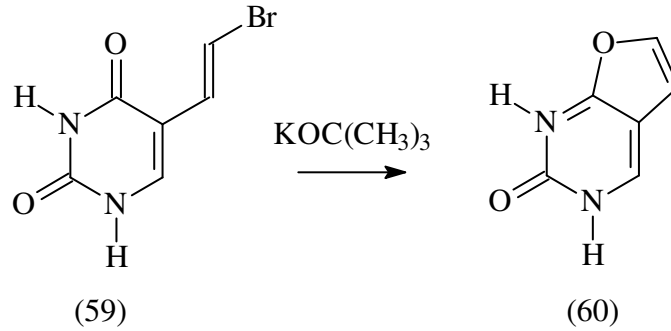


Görlitzer tarafından yapılan başka bir çalışmada 5-vinilbarbitürik asit türevi (56) $\text{Br}^- / \text{BrO}_3^-$ ve HBr ile reaksiyona sokularak bromlanmış ve dibromlama ürünü (57) elde

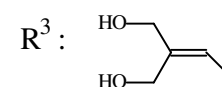
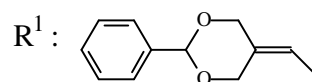
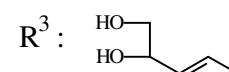
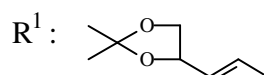
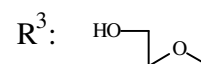
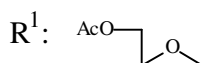
edilmiştir. Elde edilen bu ürün DMF’ de trietilaminle etkileştirilmiş, daha sonra benzende gümüşbenzoatla reaksiyona sokulmuş ve 5-brom-4a-(1-metilbütül) tetrahidrofuro[2,3-d] pirimidin-2,4-(1H,3H)-dion (58) sentezlenmiştir (Görlitzer 1991).



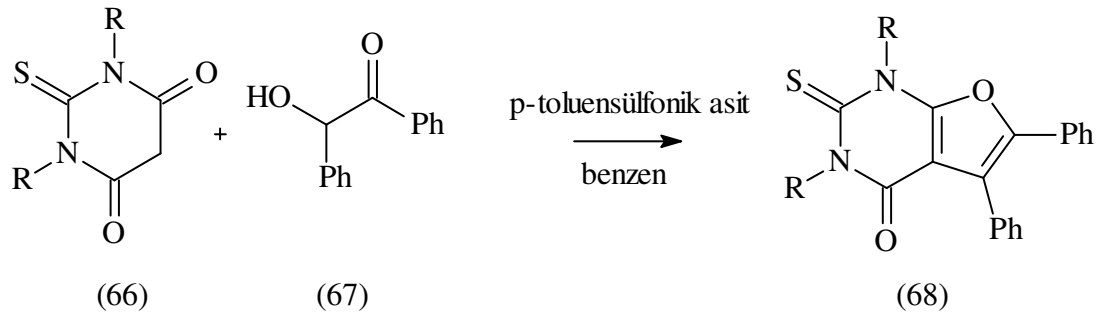
5-(Bromvinil)urasilin (59), potasyum t-bütoksit varlığında DMF’ deki reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidin-2-on (60) % 89 verimle elde edilmiştir (Eger 1995).



1,3-Dimetilbarbitürik asitin (10) NaOH, 3-klor-3-metil-1-butin ve tetrabutilamonyum bromür (TBAB) ile reaksiyonu sonucunda 1,3,5,5-tetrametil-6-metilen-5,6-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin (62) sentezlenmiştir. Reaksiyon mekanizması, barbitürik asit molekülüne 5 yerinden alkinil grubunun katılmasını takiben halka kapanmasının gerçekleştiği şeklinde açıklanmıştır. Reaksiyon üç gün gibi uzun bir sürede gerçekleşirken, ürün yalnızca %13’lük bir verimle elde edilebilmiştir (Reisch 1987).

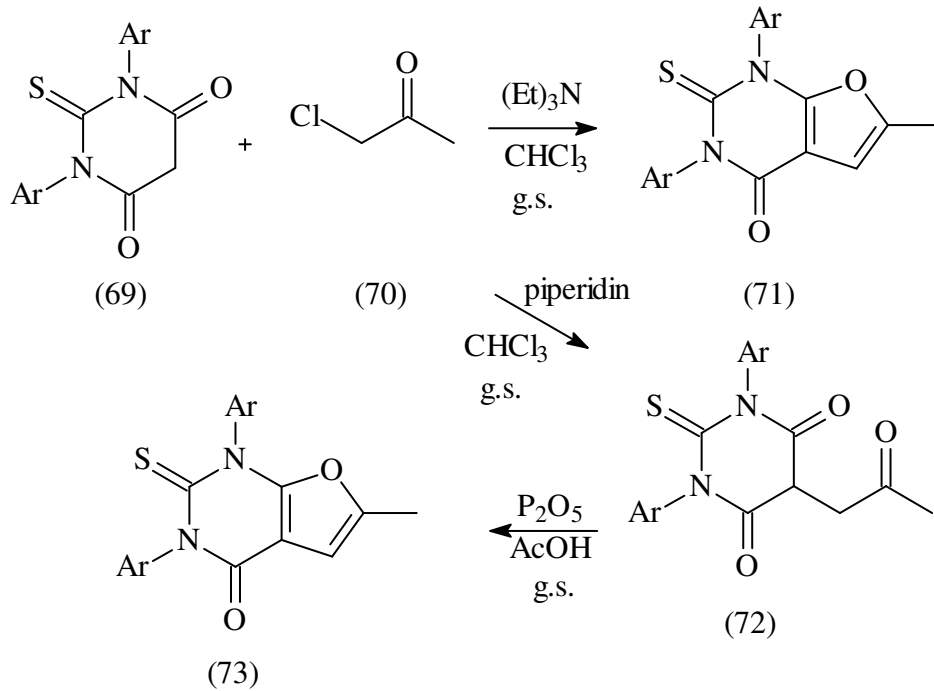


17



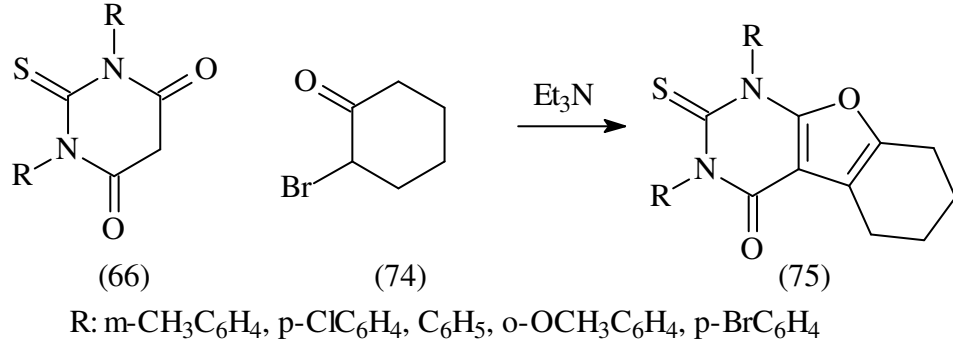
R: 3-CH₃C₆H₄, H, Ph, 2-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄

1,3-diaril-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6-dion (69) ve 1-kloraseton (70), trietilamin varlığında kloroformda geri soğutucu altında kaynatılarak furo[2,3-d]pirimidin türevi (71) sentezlenmiştir. Trietilamin yerine piperidin kullanıldığında 1,3-difeniltiyobarbitürik asitin açıl türevi (72) elde edilmiştir. Bu bileşiğin buzlu asetik asit içinde fosforpentaoksit varlığında halka kapanması reaksiyonu ile 6-metil-1,3-diaril-2-tiyokso-2,3-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-4-(1H)on (73) sentezlenmiştir (Ahluwalia 1990).

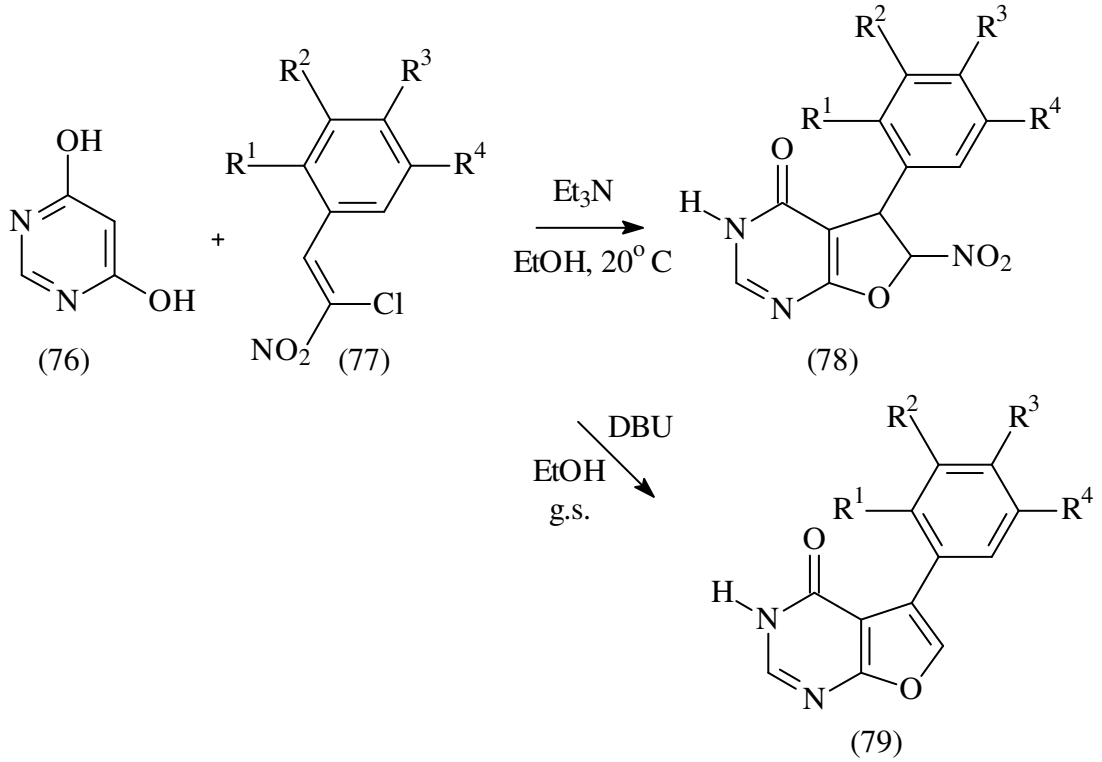


Ar: Ph, 3-CH₃C₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄,
4-BrC₆H₄, 2-OCH₃C₆H₄

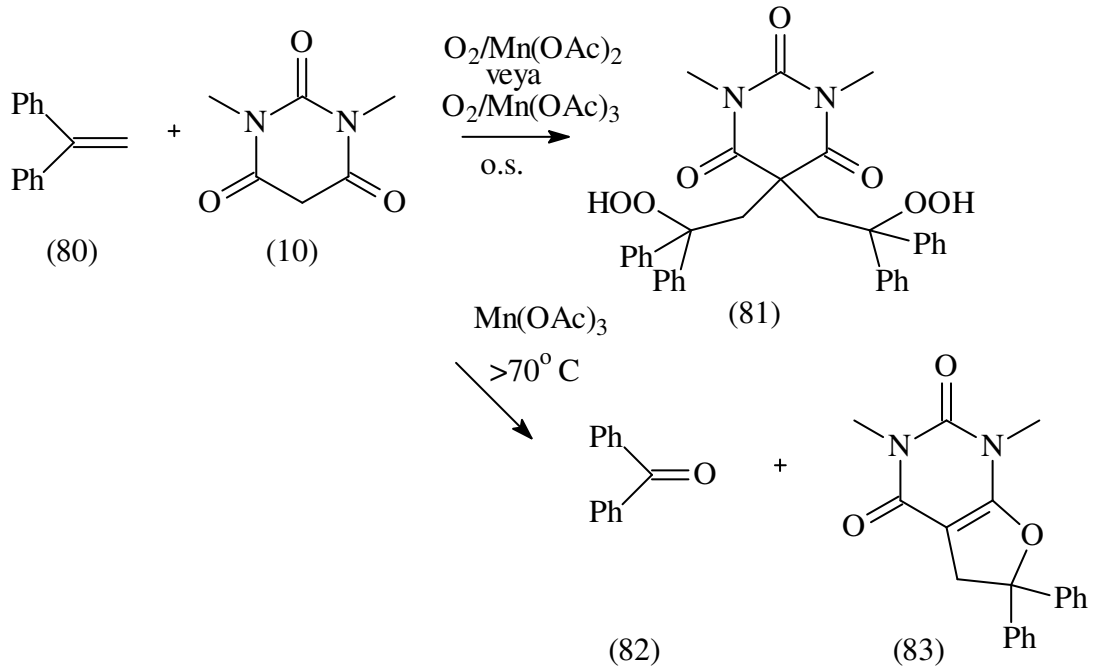
1,3-Dihidro-1,3-diaril-2-tiyobarbitürük asitlerin (66) 2-bromsikloheksanon (74) ile trietilamin varlığında benzen içerisinde kaynatılarak reaksiyona sokulmuş ve tek basamakta tetrahidrobenzofuro[2,3-d]pirimidinler (75) %65- %75 arası verimlerle sentezlenmiştir (Ahluwalia 1991).



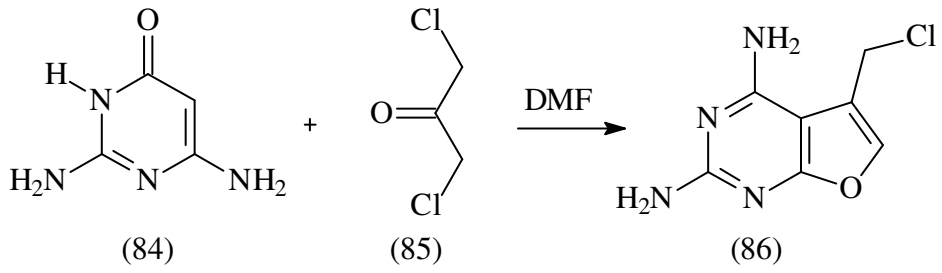
Oda sıcaklığında Z-2-klor-2-nitroetenilbenzen (77) ile 4,6-dihidroksipirimidin (76), trietilamin varlığında etanol içinde reaksiyona sokulmuş ve 5,6-dihidro-6-nitro-5-fenilfuro[2,3-d] pirimidin-4-onlar (78) %41-68 arası verimlerle sentezlenirken, trietilamin yerine DBU kullanılarak geri soğutucu altında kaynatıldığında 5-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-onlar (79) elde edilmiştir (Dauzonne 1992).



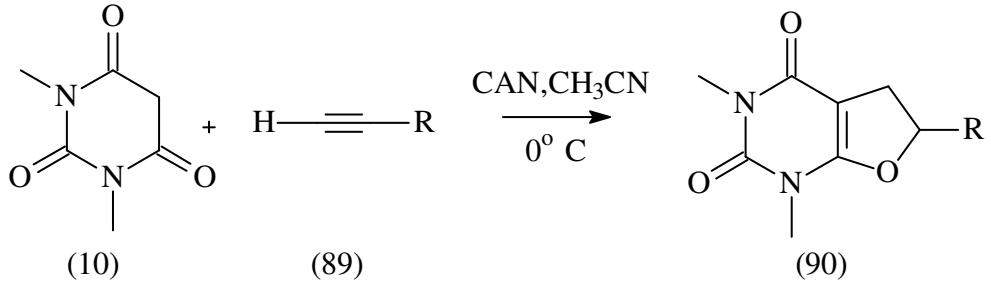
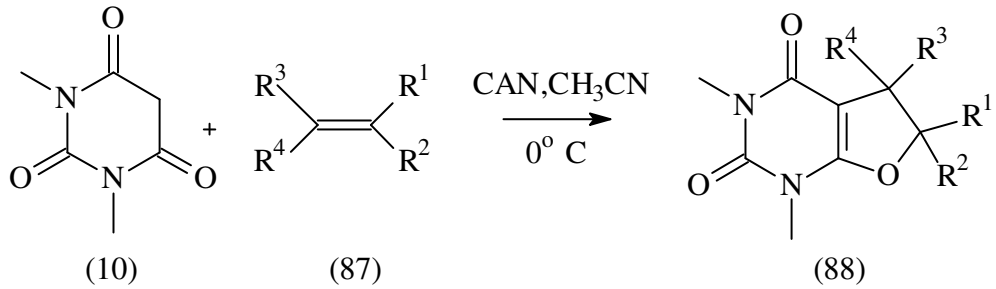
1,1-Difeniletlen (80) ile 1,3-dimetilbarbitürük asit (10), asetik asit içerisinde mangan-II-asetat varlığında oda sıcaklığında kuru hava akışı altında reaksiyona sokulduğunda ürünün 5,5-bis(2-hidroperoksi-2,2-difeniletıl)-1,3-barbitürük asit (81) olduğu gözlenmiştir. Reaksiyon sıcaklığı 70 °C'ye çıkarıldığında ise % 98 verimle benzofenon sentezlenmiştir. Reaksiyonda, oda sıcaklığında mangan-III-asetat kullanıldığında 5,5-bis(2-hidroperoksi-2,2-difeniletıl)-1,3-barbitürük asit (81) % 95 verimle elde edilirken, sıcaklık 70 °C'ye yükseltildiğinde % 21 verimle benzofenon (82), % 63 verimle furo[2,3-d]pirimidin türevi (83) sentezlenmiştir (Kurosawa 1993).



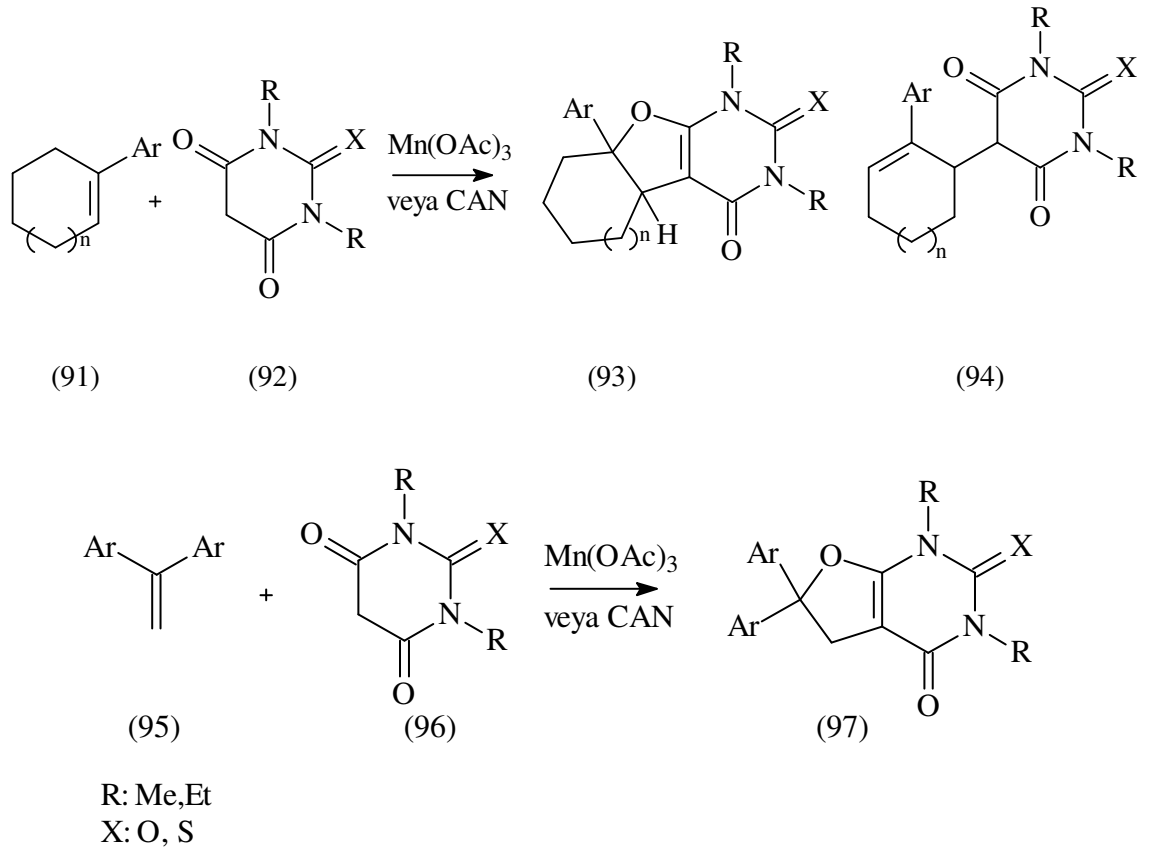
2,6-Diaminopirimidin-4-onun (84) kuru DMF içinde 1,3-dikloraseton (85) ile oda sıcaklığında 24 saatlik reaksiyonu sonucunda 2,4-diamino-5-(klormetil)furo[2,3-d]pirimidin (86) % 68 verimle sentezlenmiştir. Moleküldeki Cl atomu yerine farklı aromatik ve alifatik grupların takılması ile folik asit antagonistleri sentezlenmiş, bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelendiğinde antibakteriyel ve antiviral etki gösterdikleri ortaya konulmuştur (Gangjee1994).



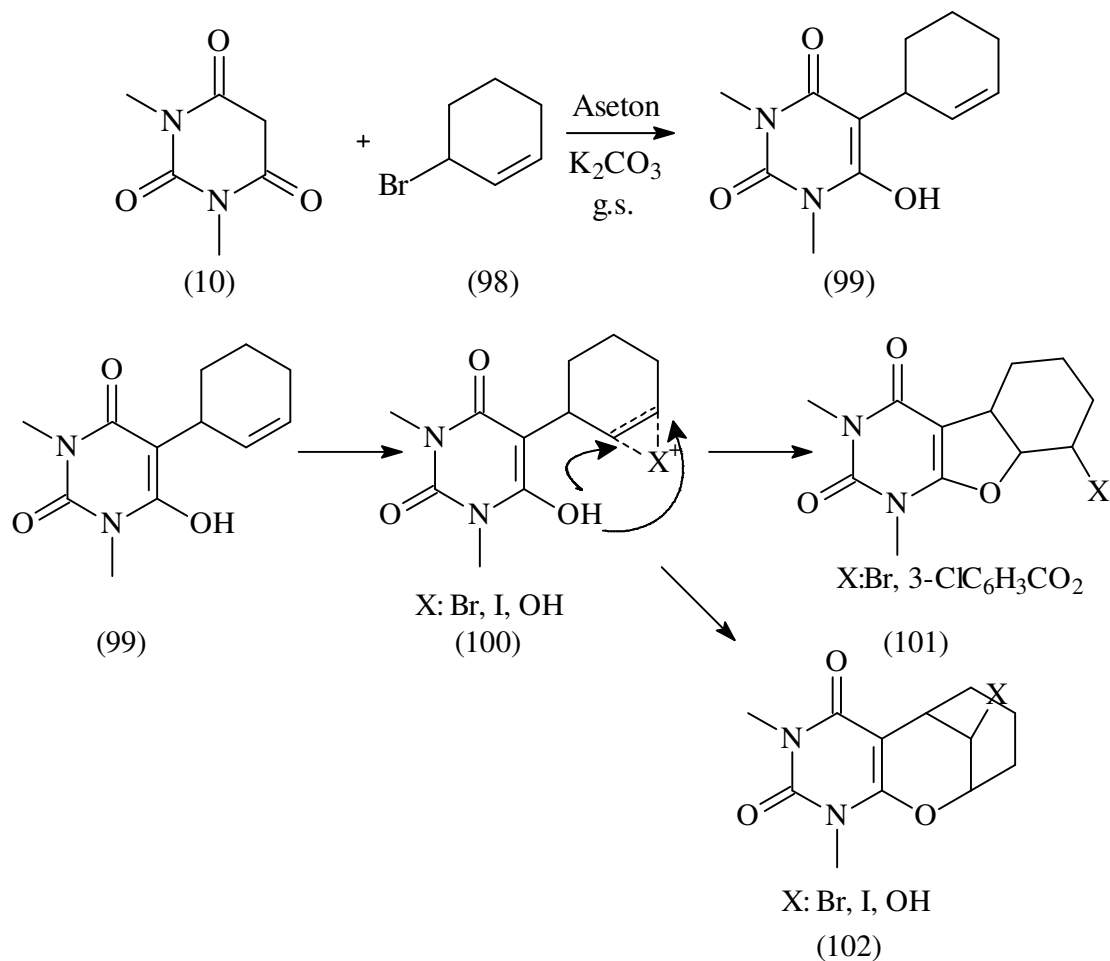
1,3-Dimetilbarbitürik asit (10), alkenlerle (87) veya alkinlerle (89) 0 °C'de argon atmosferinde seryumamonyumnitrat (CAN) kullanılarak reaksiyona sokulmuş ve %10-60 arası verimlerle furo[2,3-d]pirimidin-2,4-dion türevleri (88, 90) sentezlenmiştir (Kobayashi 2000).



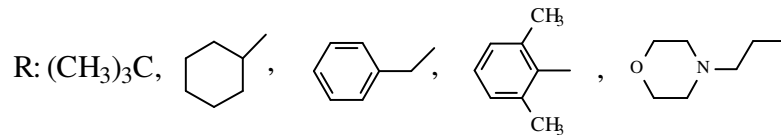
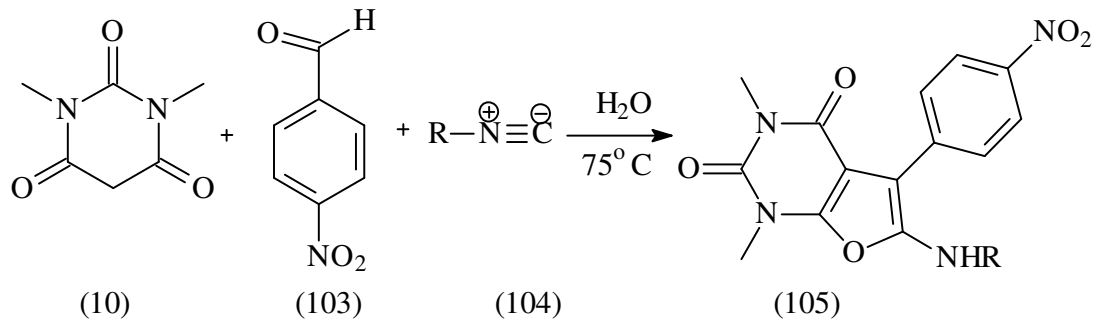
Benzer şekilde barbitürik asit türevlerinin (92), alkenlerle metanol içinde CAN veya buzlu asetik asit içinde mangan-III-asetat kullanılarak reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. CAN kullanılarak gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonlarında furo[2,3-d]pirimidinler (93) iyi verimlerle saf olarak elde edilirken, mangan III asetat kullanıldığında bazı halkalaşma ürünleriyle (93, 97) allilik substitüsyon ürünleri (94) birlikte elde edilmiştir (Nishino 2001)



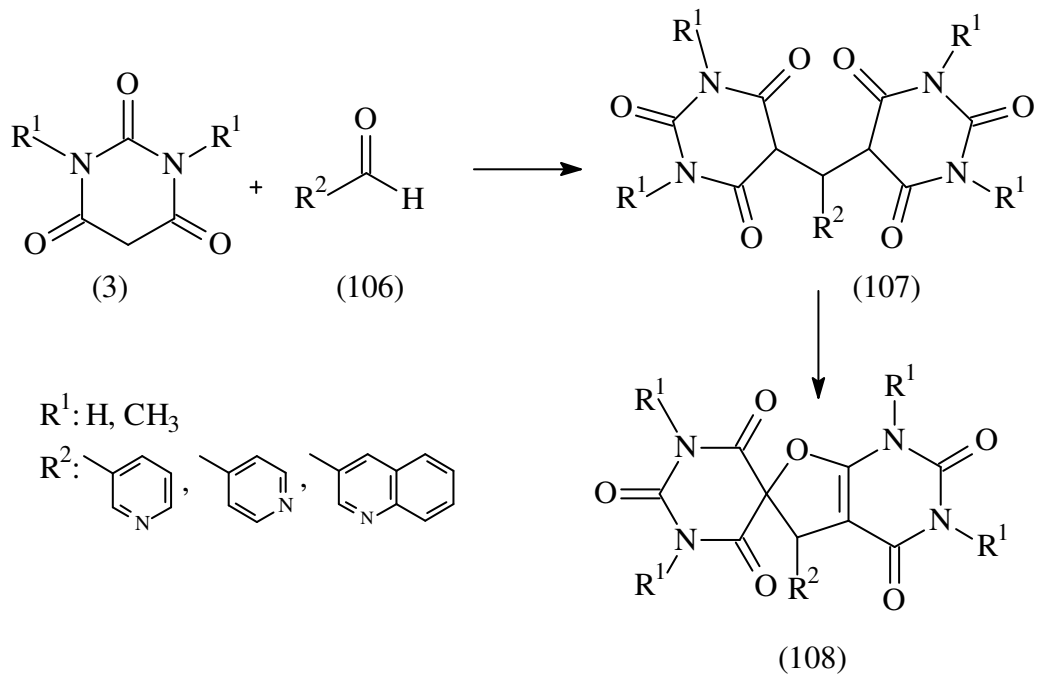
Majumdar tarafından yapılan bu çalışmada ilk olarak 3-bromsiklohekzen (98) ile 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) susuz K_2CO_3 varlığında aseton içinde kaynatılarak 5-(siklohekz-2-enil)-1,3-dimetil-6-hidroksiurasil (99) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşik brom veya m-klorperbenzoik asitle reaksiyona sokulduğunda 8-süstitüe-1,3-dimetil-hekzahidrobenzofuro[2,3-d]pirimidin-2,4-dionlar (101) sentezlenirken, N-iyotsüksinimit veya derişik sülfirik asit ile reaksiyona sokulduğunda 8-substitue-1,3-dimetil-hekzahidro-bisiklo[3.3.1]benzopirano[2,3-d]pirimidin-2,4-dionlar (102) elde edilmiştir. Bu reaksiyonlarda furo[2,3-d]pirimidinler %50-%85 arası verimlerle, pirano[2,3-d]pirimidinler %60 verimle sentezlenmiştir. Aynı bileşik hekzaamin hidrotribromür veya piridinyum hidrotribromür ile reaksiyona sokulduğunda her iki bileşik sınıfı karışım halinde elde edilmiştir (Majumdar 2002).



1,3-Dimetilbarbitürik asit (10), 4-nitrobenzaldehit (103) ve alkil veya aril izonitrillerin (104) üçlü kondenzasyonu ile furo[2,3-d]pirimidin türevleri (105) sentezlenmiştir. Reaksiyon sulu ortamda 75 °C'de yarım saat gibi kısa bir sürede tek basamakta tamamlanmış ve %70-%89 arasında değişen verimlerle furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ürünler süzülerek kolayca ayrılmıştır. En iyi sonuç R grubunun sikloheksil olması durumunda alınmış ve %89 verimle 5-p-nitrofenil-6-sikloheksilamino-1,3-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion elde edilmiştir. Sulu ortamda gerçekleştirildiği için çevre dostu bir reaksiyondur (Shaabani 2002).

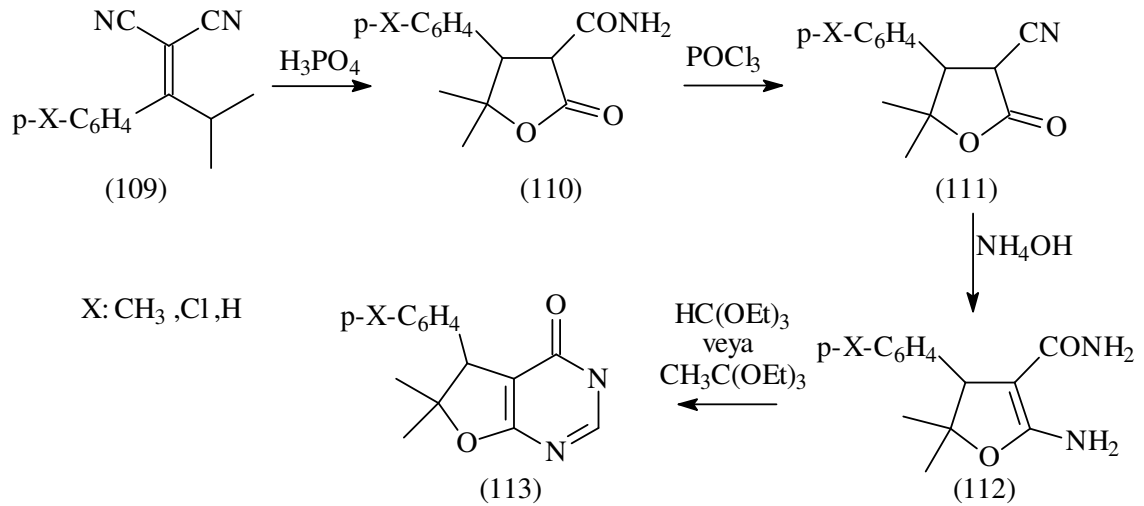


1,3-Dimetilbarbitürik asit (10) ile aromatik aldehytlerin (106) kondenzasyonundan oluşan dibarbitürat türevinin (107) brom ile reaksiyonuyla spirofuro[2,3-d]pirimidin türevleri (108) sentezlenmiştir. Bu reaksiyon iki farklı şekilde gerçekleştirilmiştir. İlk yöntemde 1,3-dimetilbarbitürik asitin metanoldeki çözeltisine aromatik aldehit ve triflorasetik asit ilave edilmiş ve oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldıktan sonra brom ilave edilmiştir. Brom ilavesinden 5 saat sonra ürün beyaz bir katı şeklinde elde edilmiştir. Diğer yöntemde dibarbitürat türevi hazırlanarak THF’ de brom ile oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuş ve 15 dakika sonunda ürün elde edilmiştir (Jursic 2004).

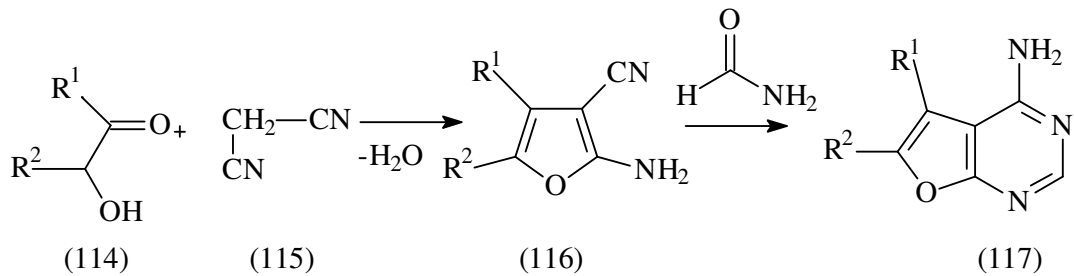


i) Furan halkası üzerine pirimidin halkası kurularak furo[2,3-d]pirimidin sentez yöntemleri

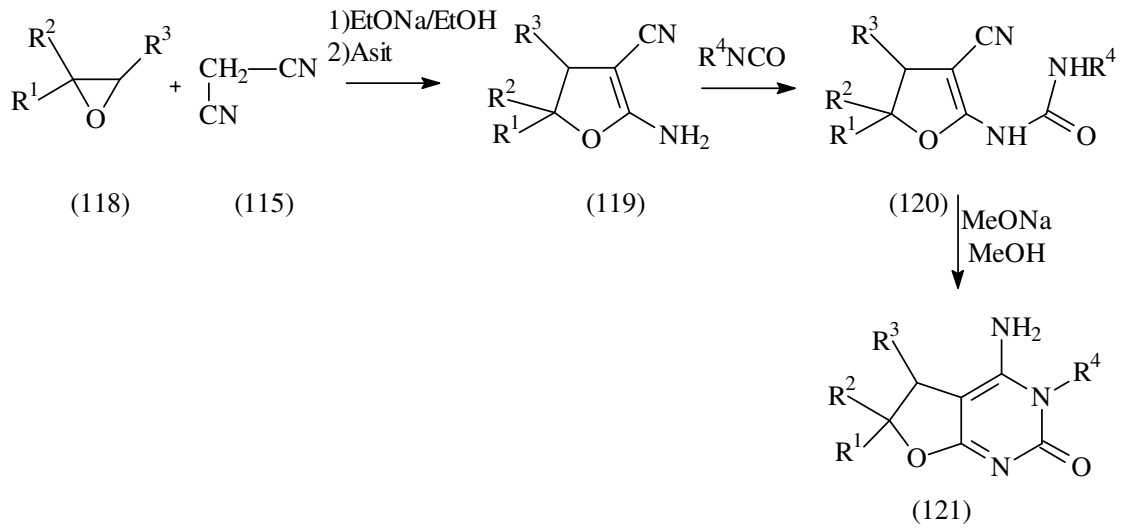
Furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde önce farklı malononitriller (109) kullanılarak furan türevleri sentezlenmiştir. Sonra furan halkası üzerindeki amit grubu siyano grubuna, karbonil grubu amin grubuna dönüştürülmüştür. Elde edilen bu furan türevleri trietilortoformat veya trietilortoasetat ile reaksiyona sokularak %80 ile %90 arasında değişen verimlerle furo[2,3-d]pirimidinler (113) sentezlenmiştir. Son basamakta reaksiyon yüksek verimle gerçekleştirilmiş gibi görünse de reaksiyon çok basamaklı olduğundan toplamda verim pek yüksek değildir (Campaigne 1970).



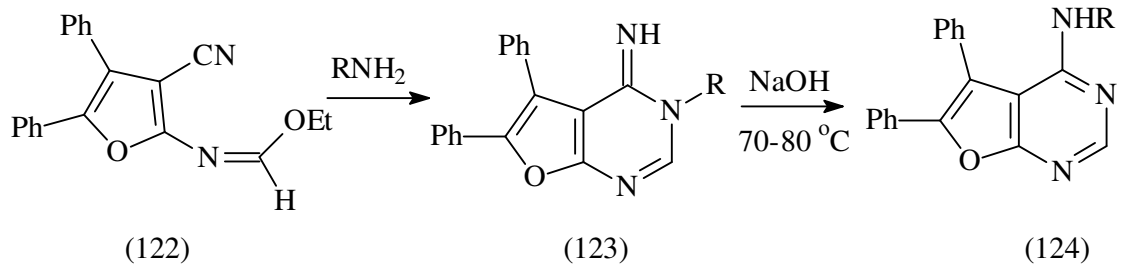
Başka bir çalışmada α-hidroksiketonlar (114) malonitril (115) ile reaksiyona sokularak önce %50-%70 arası verimlerle 2-amino-3-siyanofuran türevlerine (116) dönüştürülmüştür. Elde edilen 2-amino-3-siyanofuranların formamit ile reaksiyonundan %80 ile %90 arasında değişen verimlerle furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin (117) sentezi gerçekleştirilmiştir (Gewald 1966).



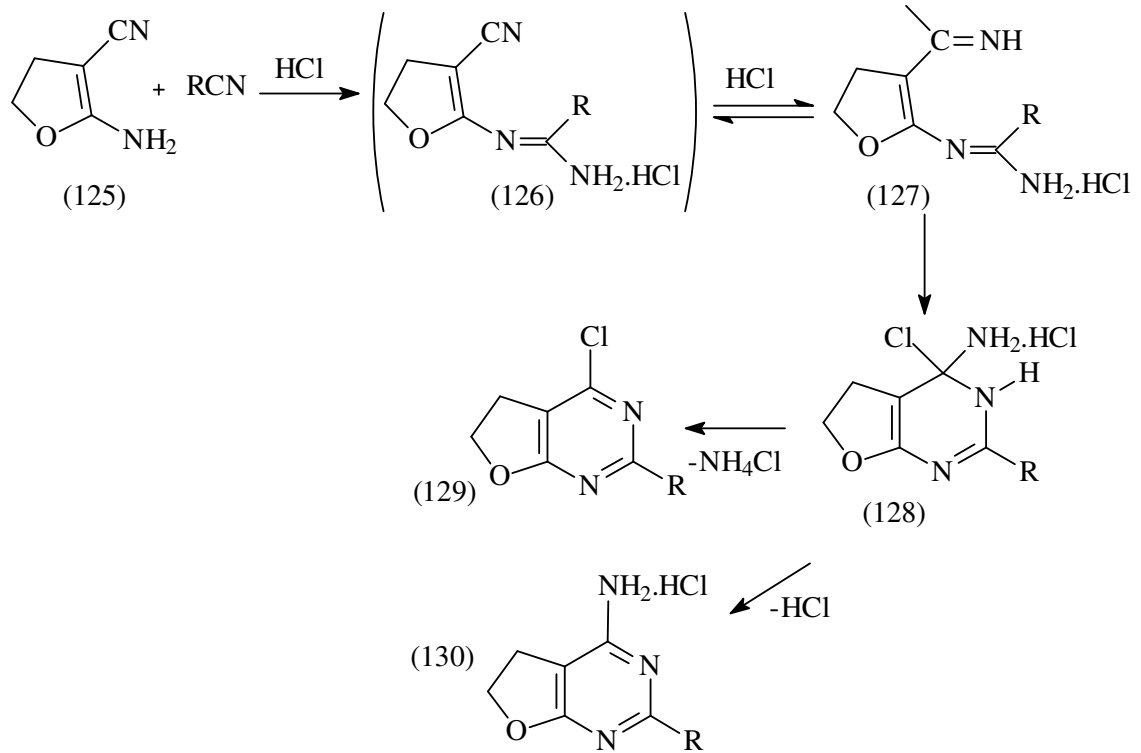
Wamhoff ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada 2-amino-3-siyanofuranlar (119), epoksitlerin (118) bir alkoksit varlığında malanonitril (115) ile reaksiyonundan %20-%40 arası verimlerle sentezlenmiştir. Sentezlenen 2-amino-3-siyanofuranların farklı izosiyanatlarla reaksiyonu ile üre türevleri (120) elde edilmiştir. Bu üre türevlerinden, sodyum metoksit varlığında halka kapanması ile %20 ile %80 arasında değişen verimlerle furo[2,3-d]pirimidinler (121) sentezlenmiştir (Wamhoff 1985).



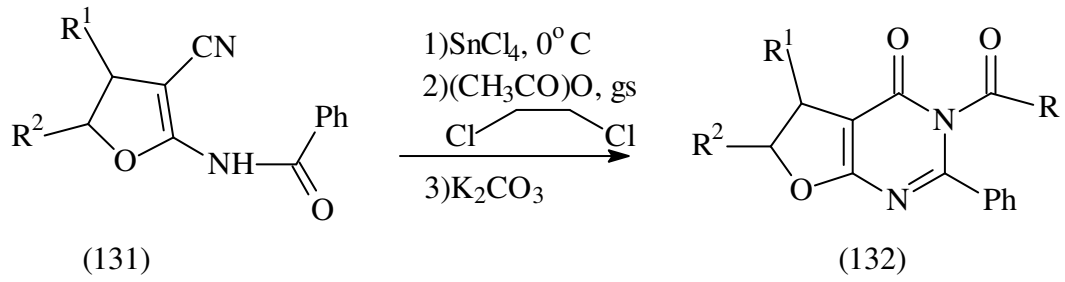
Başka bir çalışmada 2-amino-4,5-difenil-3-karbonitril ile trietilortoformatın reaksiyonu ile elde edilen furan türevi (122) etil alkolde bir amin bileşiği ile 20-78 °C' de reaksiyona sokulmuş ve 3-substitue 4-(3H)imino-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidinler (123) %70-90 arası verimlerle sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşikler bazik ortamda 70-80 °C'de Dimroth çevrilmesi ile 4-aminofuro[2,3-d]pirimidinlere (124) %65-80 arası verimlerle dönüştürülmüştür (Johannsen 1986).



2-Amino-3-siyanofuranın (125), asetonitril, fenilasetonitril ve benzonitrille kondenzasyonu ile 4-aminofuro[2,3-d]pirimidin türevleri (130) %35-68 verimlerle sentezlenmiştir. Benzer şekilde 2-amino-3-siyanofuranın (125) klorasetonitril ve diklorasetonitrillerle reaksiyonu ile 4-klorfuro[2,3-d]pirimidinler (129) %15-58 arası değişen verimlerle elde edilmiştir. Fakat siyanoformat, siyanoasetat, ariloksi-, ariltiyo- ve arilsülfonilasetonitriller gibi elektron çekici grupları bulunduran nitrillerin, 2-amino-3-siyanofuranlara kondenzasyonu ile 4-klorfuro[2,3-d]pirimidinler ve 4-aminofuro[2,3-d]pirimidinler karışım halinde oluşmuştur (Shishoo 1990).



3-Furankarbonitrillerin (131), asetanhidrit veya propiyonik anhidrit ile kalay(IV)klorür varlığında 1,2-dikloreten içinde ısıtılması ile 3-açıl-2-fenil-5,6-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-4-(3H)onlar (132) %70-93 gibi yüksek verimlerle elde edilmiştir. Aynı reaksiyon 3-tiyofenkarbonitrillere de uygulanmış, benzer şekilde tiyeno[2,3-d]pirimidinler %70'in üzerinde verimlerle sentezlenebilmiştir (Maruoka 1994).

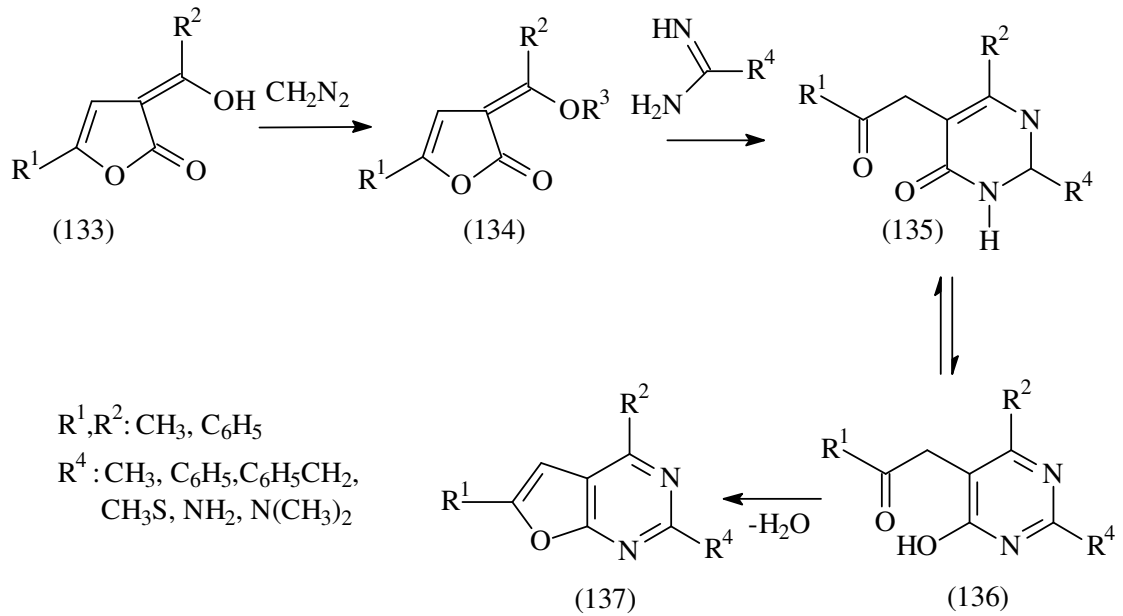


R : Me, Et

R¹: H, Ph

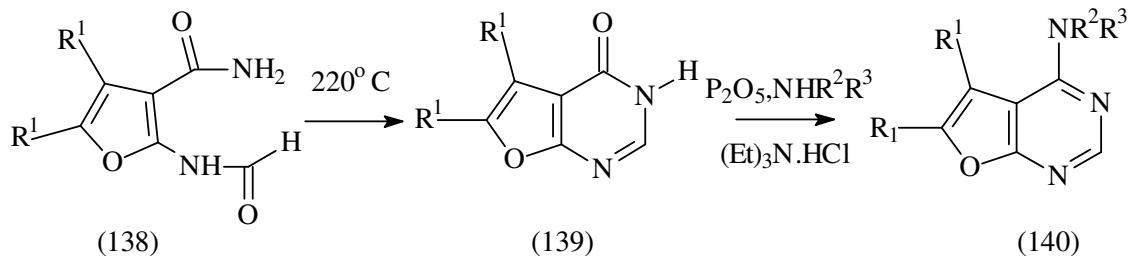
R²: H, Me

Wolfers ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada α -açılbütirolakton (133) sentezlenip diazometan ile reaksiyona sokulmuş ve α -açılbütirolaktonun enol ether türevleri (134) elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşikler amidinlerle reaksiyona sokularak 5-(2-ketoalkil)pirimidin-4-onlar (135) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu pirimidinlerden, halka kapanması reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidin türevleri (137) elde edilmiştir (Wolfers 1973).



Johannsen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4-amino[2,3-d]pirimidinler (140) %20-%79 arası verimlerde 4,5-disubstitue 2-formilamino-3-furamitlerden (138) fosforpentaoksit/amin reaktifi ile elde edilmiştir. Öncelikle 4,5-disubstitue 2-

formilamino-3-furamitler uygun bir yöntemle sentezlenmiş, daha sonra bu bileşikler 220°C ye ısıtılarak 4-ketofuro[2,3-d]pirimidinlere (139) dönüştürülmüştür. Elde edilen bu bileşiklerin fosforpentaoksit ve trietilamin hidroklorür beraberinde bir sekonder veya pirimer aminle 150-200 °C'deki reaksiyonu ile 4-aminofuro[2,3-d]pirimidin (140) türevleri sentezlenmiştir. 4-Aminofuro[2,3-d]pirimidinlerin antitümör, kas gevşetici, diüretik ve sedatif aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada sentezlenen 4-aminofuro[2,3-d]pirimidinlerin biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir (Johannsen 1986).

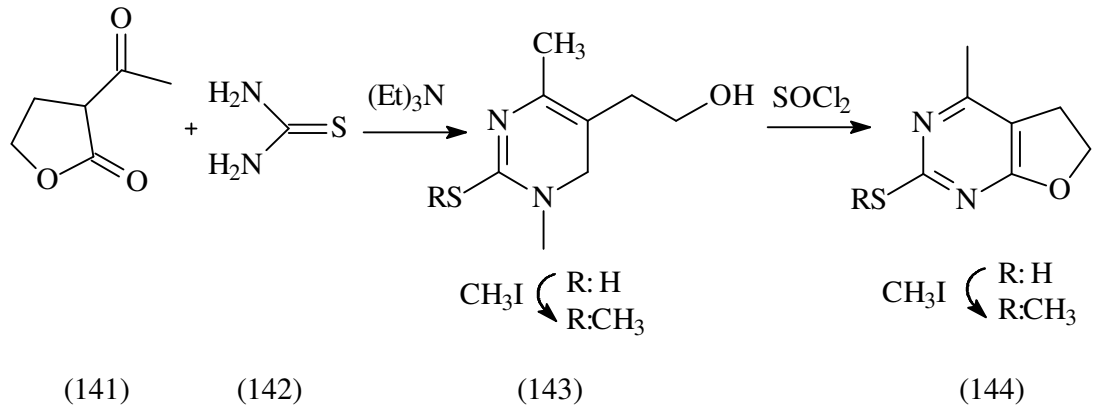


R¹: C₆H₅, CH₃

R²: H, Me, Et

R³: 4-ClC₆H₄, 4-n-BuC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 3-MeC₆H₄, C₆H₅, Me, Et

2-Asetilbutirolaktonun (141) tiyöüre (142) ile trietilamin varlığında mutlak etil alkol içinde reaksiyonu ile 5-(2-hidroksietil)-6-metil-2-tiyourasil (143) %48 verimle sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşiğin benzen içinde tiyoniklorür ile reaksiyonundan, yüksek verimlerle 5,6-dihidro-4-metil-2-tiyofuro[2,3-d]pirimidin (144) sentezi gerçekleştirilmiştir (Sayed 1996).

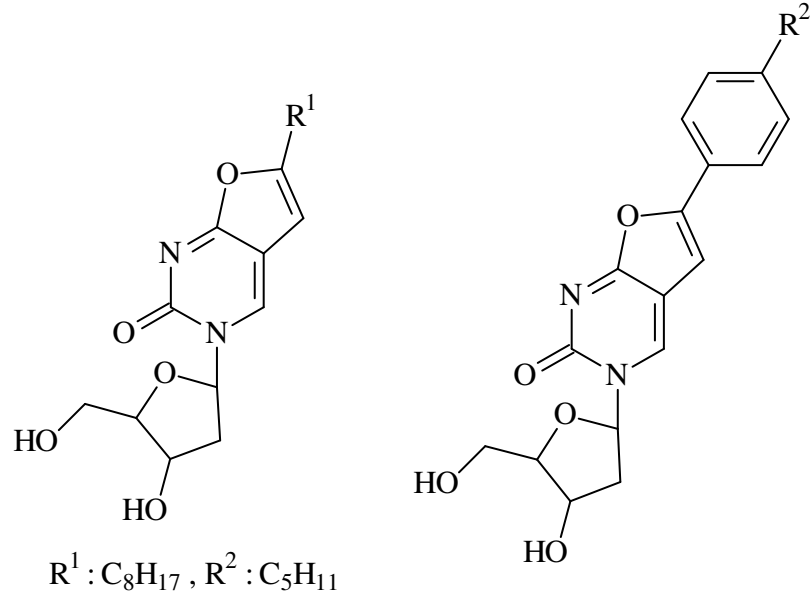


Görüldüğü üzere literatürde furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Fakat yapılan bu çalışmaların büyük çoğunluğu çok basamaklı ve düşük verimli reaksiyonlardır.

2.2.5 Furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin biyolojik aktiviteleri

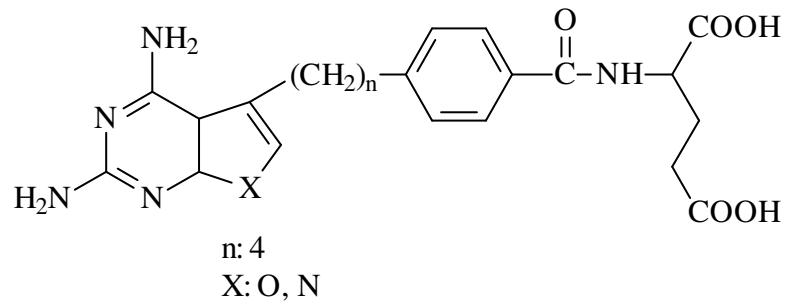
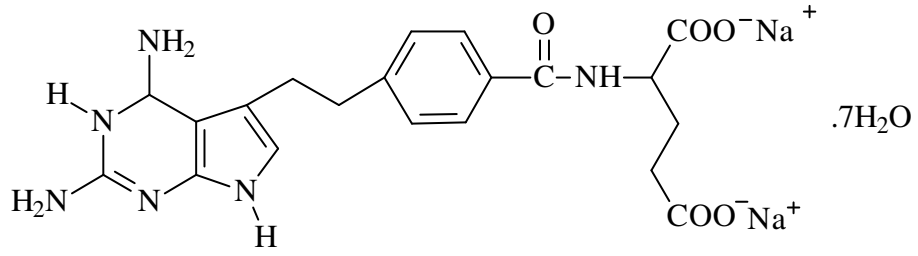
Furo[2,3-d]pirimidinler, biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle son yıllarda ilginin arttığı bir bileşik sınıfıdır. Furo[2,3-d]pirimidinlerin özellikle antiviral etki göstermekte olup bununla beraber antibakteriyel, antitümör, kas gevşetici, diüretik, antihistaminik ve sedatif aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu şekilde biyolojik aktivite gösteren bu bileşiklerin kaynak araştırması bölümünde belirtildiği gibi sentez yöntemlerinin geneli çok basamaklı ve düşük verimlidir. Bu nedenle günümüzde yapılan araştırmalar furo[2,3-d]pirimidinlerin biyolojik aktivitelerinin tayini ve yeni sentez yöntemleri geliştirmek üzerinedir. Bu bölümde furo[2,3-d]pirimidinlerin gösterdiği biyolojik aktiviteler ve bu konuyla ilgili yapılan birkaç çalışmayla ilgili bilgi verilecektir

Furo[2,3-d]pirimidinler Herpes Simpleks virüsü (HSV-1, HSV-2), Vaccinia virüsü (VV), Cytomegalovirüs (CMV) ve Varicella-Zoster virüsüne (VZV) karşı etki gösterdiği bilinmektedir (McGuigan, 2000). VZV virüsüne karşı etki gösteren bazı furo[2,3-d] pirimidinlerle ilgili yapılan bir çalışmada bu bileşiklerin şeker grupları üzerinde yapılan modifikasyonun, VZV etkinliğini azaltırken Human Cytomegalovirusüne (HCMV) gösterilen antiviral etkiyi ilgi çekici biçimde arttırdığı gözlemlenmiştir. Bununla beraber 3'-OH ve 5'-OH yerine Cl atomlarını geçirildiği furo[2,3-d]pirimidinler sentezlenmiş, 3'-OH yerine Cl atomlarının geçirilmesinin antibakteriyel aktiviteyi düşürdüğü anlaşılmıştır. Sonuç olarak bu bileşiklerin hücre kültüründe anti VZV etkisi gösterebilmesi için 3'-OH ve 5'-OH gruplarının serbest halde bulunması gerektiği keşfedilmiştir (McGuigan, 2004). Şekil 2.4'de en iyi antiviral etkiyi gösteren furo[2,3-d]pirimidinler gösterilmiştir.



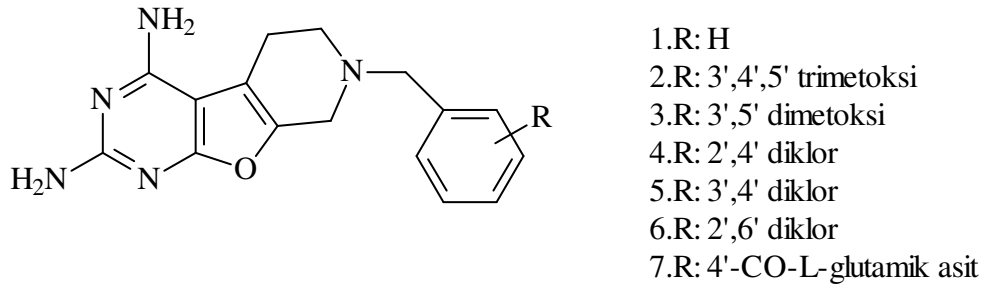
Şekil 2.4 Antiviral etki gösteren bazı furo[2,3-d]pirimidinler

Son yıllarda furo[2,3-d]pirimidin ve pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin kansere karşı etkileri araştırılmaktadır. Özellikle dihidrofolat reduktaz (DHFR), timidilat sentetaz (TS) ve folipoliglutamat sentetaz (FPGS) inhibitörleri olarak etki eden bazı furo[2,3-d]pirimidin (Gangjee, 2000) ve pirolo[2,3-d]pirimidin türevleri (Şekil 2.5) üzerine kanser tedavisi amacıyla araştırmalar sürmektedir. İki karbon köprülü furo[2,3-d]pirimidin ve pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin bu aktiviteleri gösterdiği bilinmektedir ki, iki köprülü pirolo [2,3-d]pirimidin türevi olan Alimta [pemetrekset disodyum (L-glutamikasit, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-okso-1H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzil]-hepta hidrat disodyum tuzu)] günümüzde kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada dört karbon köprülü furo[2,3-d]pirimidin ve pirolo[2,3-d]pirimidinler sentezlenmiş, bu bileşiklerin FPGS substrat aktiviteleri ve tümör hücrelerine karşı inhibitör aktiviteleri iki karbon köprülü analogları ile karşılaştırılmıştır. Sentezlenen dört karbon köprülü bileşiklerin izole edilen hedef enzimlere etki etmezken tümörü küçülttüğü gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar p-benzoil-L-glutamat kısmının pirimidin halkasına olan uzaklığının biyolojik aktiviteyi etkilediğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmayla, bir bileşiğin hedef enzimlere karşı düşük inhibisyon göstermesinin antitümör aktivitenin düşmesi için gösterge olmadığı anlaşılmıştır (Gangjee 2005).



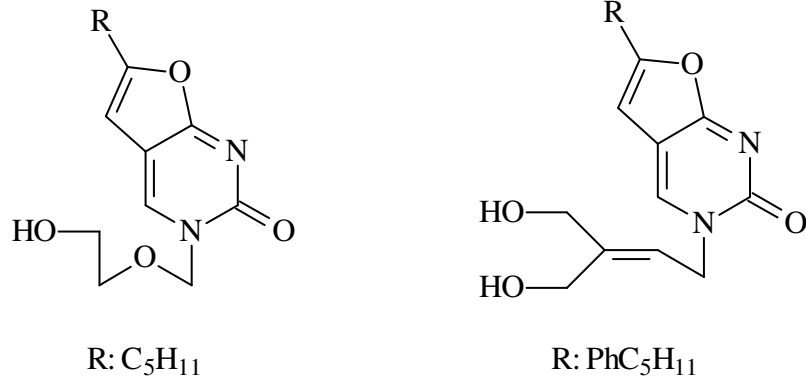
Şekil 2.5 Antitümöral etki gösteren bazı furo[2,3-d]pirimidinler

Dihidrofolat redüktaz (DHFR) inhibisyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada yedi farklı 2,4-diamino-tetrahidro-7-substitue pirido[4',3':4,5]furo[2,3-d]pirimidin türevi (Şekil 2.6) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin kültür ortamında tümör hücrelerinin antifolat inhibisyonu incelenmiştir. İlk altı bileşiğin DHFR' ye karşı ortalama bir aktivite gösterdiği gözlemlenirken, klasik antifolat inhibitör analogu olan yedinci bileşiğin kültür ortamında tümör büyüme hücrelerine karşı inhibisyonunun daha etkin olduğu belirlenmiştir (Gangjee 1998).



Şekil 2.6 Bazı dihidrofolat redüktaz inhibitörleri

6-Alkylfuro[2,3-d]pyrimidin türevleri sentezlenerek bu bileşiklerin HIV ve HSV' e karşı antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir. Şekil 2.7'de gösterilen bileşiklerle yapılan aktivite tayinlerinde bu bileşiklerin hücresel toksisite gösterdiği, antiviral etkilerinin toksik etkilerine göre ikinci planda kaldığı belirlenmiştir (Agrofoglio 2005).



Şekil 2.7 Antiviral etki gösteren bazı furo[2,3-d]pirimidinler

Sonuç olarak furo[2,3-d]pirimidin ve pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin ilaç araştırmalarında önemli bir yeri vardır. Bu tür bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivite tayinleriyle ilgili çalışmalar günümüzde de etkin bir biçimde sürdürülmektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tezin bu bölümünde kullanılan cihazlar, kimyasal maddeler ve deneysel çalışmada kullanılan yöntem hakkında bilgi verilmektedir.

3.1 Materyal

3.1.1 Spektral analizler

Erime noktası tayini, GalenKamp marka kapiler erime noktası tayini cihazı ile yapılmıştır.

IR spektrumları, numunelerin KBr pelletleri hazırlanarak Unicam Mattson 1000 FTIR ve Perkin-Elmer Spectrum 100 FTIR spektrofotometreleri ile alınmıştır.

NMR spektrumları Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometresi ile CDCl_3 çözücüsü kullanılarak alınmıştır (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi).

GC-MS spektrumları Agilent Technologies 6890N Network GC System ve Agilent Technologies 5975B VL MSD cihazları kullanılarak alınmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

3.1.1 Kimyasal maddeler

Benzen, ayrımsal damıtma (77 °C) ile saflaştırıldı ve moleküler elek üzerinde saklandı.

Dietil malonat, herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan şişesinden kullanıldı.

Diklormetan, damıtma ile saflaştırıldı (38-40°C).

Dimetil üre, Benzenden kristallendirilerek nemi uzaklaştırıldı ve vakum desikatöründe saklandı.

Etil alkol, damıtma ile saflaştırıldı (75°C).

Etil asetat, damıtma ile saflaştırıldı (74°C).

2-Etilbütiraldehit, (aldrich, %92), **2-fenilpropiyonaldehit**, (aldrich, %98), **hekzanal**, (aldrich, %90), **Sikloheksankarboksaldehit**, (aldrich, %98) satın alındığı gibi kullanıldı.

3-Fenilpropiyonaldehit, düşük basınç altında birkaç defa damıtıldı. Fakat içerisindeki sinnamaldehit uzaklaştırılamadı.

Hekzan, damıtma ile saflaştırıldı (66°C).

İzobütiraldehit, damıtılarak kullanıldı (60°C).

İzopropilmetilketon, herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

Kloroform, damıtma ile saflaştırıldı (57-58°C) ve ekstraksiyon işlemlerinde kullanıldı.

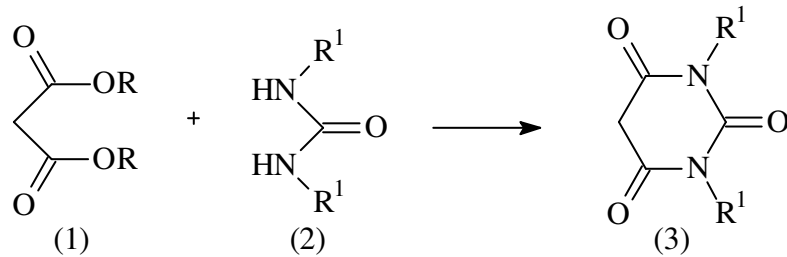
Metil alkol, damıtma ile saflaştırıldı (58-60°C). Septumlu şişede azot atmosferinde, moleküler elek üzerinde saklandı.

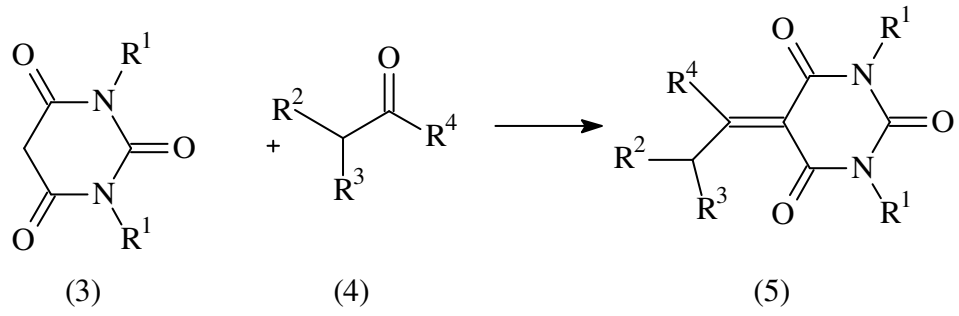
Sikloheksanon, herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

3.2 Yöntem

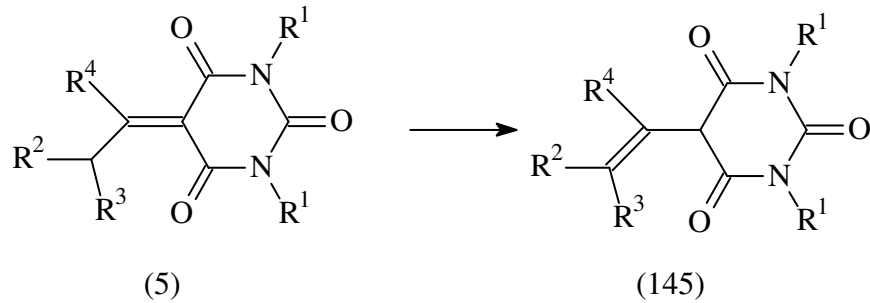
Bu tez çalışmasında, pirimidin halkası üzerine furan halkasının oluşturulması ile furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi araştırılmıştır. Bu amaçla öncelikle pirimidin türevlerinin alkiliden türevlendirilmesi ve halka kapanması ile furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi planlanmıştır. Bu yöntemle göre furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinin iki basamakta gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. İlaç araştırmaları açısından önemli olan bu bileşik sınıfının yüksek verimle ucuz bir yolla elde edilmesi çalışmanın ana hedefidir.

Bu tez çalışmasında, önce barbitürik asitin sentezlenmesi (3) ve barbitürik asitin, değişik karbonil bileşikleriyle kondenzasyon reaksiyonlarından 5-alkiliden türevlerinin sentez olanakları araştırılmıştır.

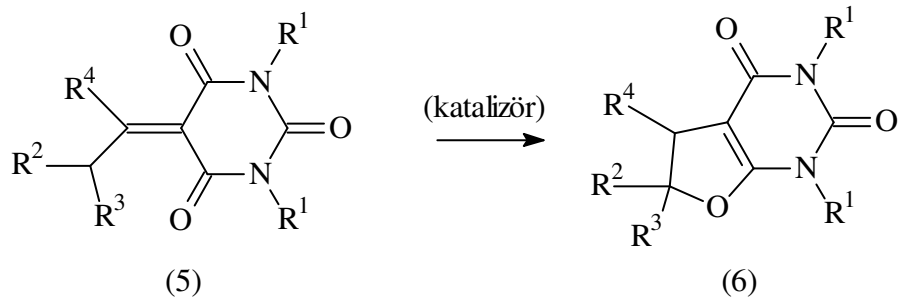




Daha sonra 5-alkilidenbarbitürik asitlerde (5) çift bağın α,β - pozisyonundan β,γ - pozisyonuna izomerleşmesi için gerekli reaksiyon koşulları araştırılmıştır.



Son basamakta ise halka kapanması reaksiyonu ile furo[2,3-d]pirimidinlerin (6) sentezi araştırılmıştır.



Araştırma kapsamında 5-alkilidenbarbitürik asitlerde (5) çift bağın α,β - pozisyonundan β,γ - pozisyonuna izomerleşmesi için uygun koşullar ve halkalaşmayı etkileyen etkenler (katalizör türü, katalizör derişimi, süre, sıcaklık vb) belirlendikten sonra halkalaşma reaksiyonunun optimizasyonuna çalışılmıştır.

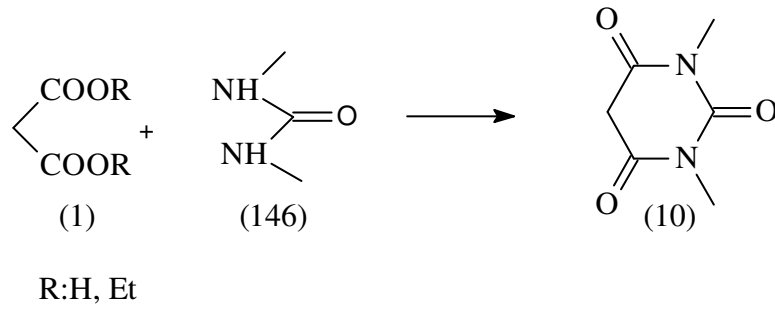
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu bölümde 1,3-dimetilbarbitürik asitin 5-alkiliden türevlendirilmesi, 5-alkilidenbarbitürik asitlerde çift bağın α,β - pozisyonundan β,γ - pozisyonuna izomerleştirilmesi ve son olarak halka kapanması reaksiyonları ile ilgili elde edilen araştırma bulguları sırası ile verilmiştir. Öncelikli olarak çıkış maddesi olan 1,3-dimetilbarbitürik asitin sentezi, daha sonra barbitürik asitlerin alkiliden türevlendirilmesi, son olarak halka kapanması ile furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezine yer verilecektir.

4.1 1,3-Dimetilbarbitürik Asit Sentezi

Barbitürik asitlerin sentezi için iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Birinci yöntemde; malonik asit ve üre, asetik asit ortamında ve asetanhidrit varlığında barbitürik asite dönüştürülürken, ikinci yöntemde ise dietil malonatın üre ile (veya türevleri) güçlü bir baz varlığında kondenzasyonundan barbitürik asitler elde edilmektedir. Bu çalışmada 1,3-dimetilbarbitürik asitin sentezi ikinci yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Buz banyosuna daldırılmış, damlatma hunisi ve gerisoğutucu takılı iki ağızlı bir balona (250 ml) azot atmosferinde Na (11,5 g; 0,5 mol) konulup üzerine 100 mL MeOH damla damla ilave edilerek NaOMe hazırlandı. Bunun üzerine sırası ile dietil malonat (1) (40 g; 0,25 mol; 38 mL) ve 30 mL sıcak metanolde çözülen dimetil üre (146) ilave edildi. Karışım 90 °C'de 8 saat kaynatıldı. Alkolün fazlası vakumda damıtılarak uzaklaştırıldı. Kalıntı buzda soğutularak 40 mL kadar saf suda çözüldü ve der HCl ile pH 2 olana kadar asitlendirildiğinde ve ürünün çökmeye başladığı gözlemlendi. Çökmenin tamamlanması için karışım buzdolabında bir gece bekletildi. Çöken ürün (10) süzülerek ayrıldı, ayrıca sulu faz kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform uzaklaştırıldığında bej renkli iğne şeklinde kristal ürün elde edildi ve etil alkolden kristallendirildi.



E.n. : 122-3 °C

Verim : %70-75.

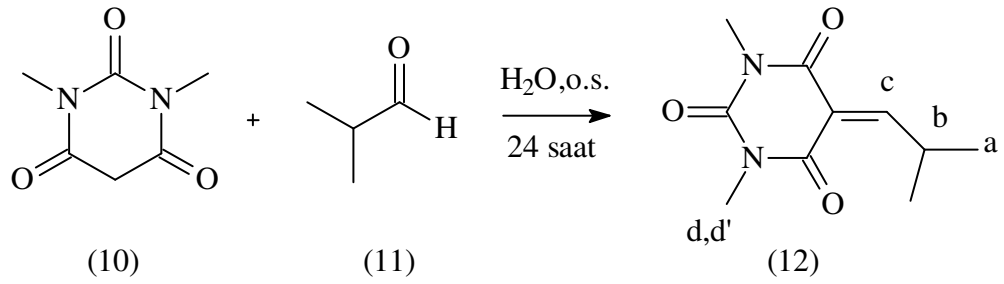
IR spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\text{maks}}/\text{cm}^{-1}$: 2967, 2928, 1695 (C=O), 1662 (C=O), 1467, 1421, 1359, 1280, 1151, 1118, 985, 935.

4.2 5-Alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik Asitlerin Sentezi

4.2.1 5-İzobütütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi

İzobütiraldehit ve 1,3-dimetilbarbitürik asitin farklı koşullarda kondenzasyon reaksiyonları denenmiş ve bu reaksiyonun optimizasyon koşulları belirlenmiştir. Bu bölümde 5-izobütütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin farklı sentez reaksiyonları araştırılmıştır. Sırası ile sulu ortamda ve Lewis asit katalizörlüğünde gerçekleştirilen sentez reaksiyonlarına yer verilmiştir.

Sulu ortamda 5-izobütütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi: İzobütiraldehit (11) (0,34 g; 0,0048 mol) ve 5 mL saf su iki ağızlı balona konuldu. 1,3-Dimetilbarbitürik asit (10) (0,5 g; 0,0032 mol) 10 mL kadar saf suda çözülerek damlatma hunisi yardımı ile reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. İlave sırasında zamanla bulanma olduğu gözlemlendi. Oda sıcaklığında 24 saatlik karıştırma sonunda çöken beyaz renkli katı ürün (12) süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.



E.n. : 55 °C

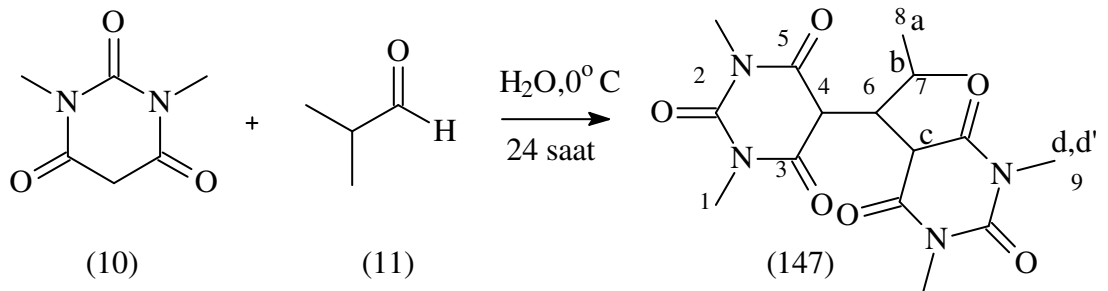
Verim : % 75

IR Spektrumu(KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2982, 2968, 2936, 1741 (C=O), 1677 (C=O), 1598 (C=), 1454, 1413, 1379, 1340, 1265, 1201, 1128, 1045, 983.

^1H - NMR Spektrumu (CDCl_3), δ/ppm : 1,15, (i, $J=6,8$ Hz, 6H, H_a), 3,35 (t, 3H, H_d), 3,36 (t, 3H, $\text{H}_{d'}$), 3,98 (ç, 1H, H_b), 7,78 (i, $J=11,11$ Hz, 1H, H_c)

Kütle spektrumu m/e : 210 (60) (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, MK: 210), 195 (100), 181 (2), 169(37), 156 (10), 138 (38), 125 (39), 110 (40), 96 (38), 81 (25)

Aynı reaksiyon 0 °C' de gerçekleştirildiğinde dibarbitürat türevi (147) elde edilmiştir.



E.n. : 150-154 °C

IR Spektrumu(KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2970, 2924, 1700 (C=O), 1627 (C=O), 1467, 1423, 1386, 1305, 1217, 1201, 1068, 904.

¹H- NMR Spektrumu (CDCl₃), δ/ppm: 0,90 (i, J= 6Hz, 3H, H_a), 3,03(y, J= 6Hz, 1H, H_b), 3,38 (t, 6 H, H_d), 3,39 (t, 6 H, H_{d'}), 3,55 (i, J= 11,2 Hz, 1H, H_c)

¹³C- NMR Spektrumu (CDCl₃), δ/ppm: 164,25 (C₃), 163,18 (C₅), 150,48 (C₂), 93,93 (C₆), 39,46 (C₄), 29,22 (C₁), 29,85 (C₉), 25,52 (C₇), 21,93 (C₈)

Bor triflorür eterat [(C₂H₅)₂O.BF₃] katalizörlüğünde 5-izobütiliden-1,3-dimetil barbitürik asit sentezi: İzobütiraldehit (11) (0,69 g; 0,0096 mol), 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) (0,5 g; 0,0032 mol) ve 10 mL diklormetan tek ağızlı bir balona konularak balonun ağzı septumla kapatıldı. Bor triflorür eterat (C₂H₅)O.BF₃ (0,4 mL; 0,0032 mol) şırınga yardımı ile reaksiyon ortamına ilave edildi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2M'lık NaOH ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Diklormetan fazı suyla yıkanarak Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü ve aldehitin fazlası damıtılarak uzaklaştırıldı. Ürün (12) kolon kromatografisi [SiO₂; hekzan/etil asetat(1/1)] ile saflaştırıldı (verim: %30).

TiCl₄ katalizörlüğünde 5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi: TiCl₄ (0,64 mL) iki ağızlı bir balona azot atmosferinde konuldu. Üzerine 5 mL THF buz banyosunda eklendi. 1,3-Dimetilbarbitürik asitin (10) (0,5 g; 0,0032 mol) 5 mL THF'deki çözeltisi damla damla ilave edilerek buz banyosunda yarım saat karıştırıldı. İzobütiraldehit (11) (0,23 g; 0,0032 mol) 5 mL THF'de çözülerek reaksiyon ortamına eklendi ve buz banyosunda 1,5 saat karıştırıldı. 1 mL piridin 1 mL THF'de çözülerek reaksiyon ortamına damla damla ilave edilip karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Bu karışım 25 mL kadar suyla muamele edilerek ürün eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve eter döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı. Ürün (12) saflaştırması kolon kromatografisi (SiO₂; hekzan/ etil asetat= 1/1) kullanılarak yapıldı (verim: %58).

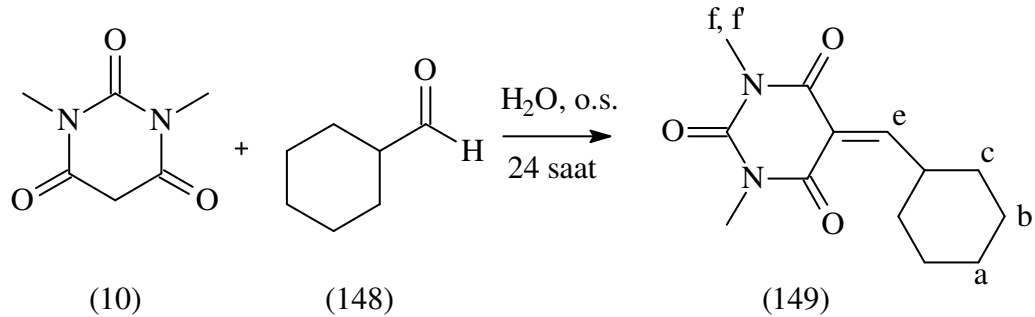
AlCl₃ katalizörlüğünde 5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi: Azot atmosferinde tek ağızlı bir balon bek yardımıyla kurutulup, soğutuldu. Daha sonra balona taze sublimleştirilmiş AlCl₃ (0,64 g; 0,0048 mol) ve 5 mL kuru THF konuldu. Sırasıyla 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) (0,5 g; 0,0032 mol) ve izobütiraldehit (11) (0,23

g; 0,0032 mol) THF'de çözülerek ortama ilave edildi. Reaksiyon karışımı azot atmosferinde, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu karışım 25 mL kadar suyla etkileştirilip eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı Na₂SO₄ ile kurutuldu ve eter damıtılarak uzaklaştırıldı. Ürün (12) kolon kromatografisi [SiO₂, hekzan/etil asetat(1/1)] ile saflaştırıldı (verim: %11).

BiCl₃ katalizörlüğünde 5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi: BiCl₃ (1 g; 0,0032 mol) azot atmosferinde tek ağızlı bir balona konuldu ve 5 mL kuru THF damla damla BiCl₃ üzerine ilave edildi. Sırasıyla 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) (0,5 g; 0,0032 mol) ve izobütiraldehit (11) (0,23 g; 0,0032 mol) THF'de çözülerek reaksiyon ortamına eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve bu sürenin sonunda 25 mL kadar su reaksiyon ortamına ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat kadar karıştırıldıktan sonra çöken katalizör süzülerek uzaklaştırıldı ve sulu faz eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve eter döner buharlaştırıcıda buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Eser miktarda ürünün (12) oluştuğu gözlemlendi.

4.2.2 5- Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi

Sikloheksankarboksaldehit (148) (0,36 g; 0,0032 mol) ve 5 mL saf su iki ağızlı bir balona konuldu. 1,3-Dimetilbarbitürik asit (10) (0,5 g; 0,0032 mol) 10 mL saf suda çözülerek damlatma hunisi yardımı ile reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. İlave sırasında zamanla bulanma olduğu gözlenirken oda sıcaklığında 24 saatlik karıştırma sonunda çöken beyaz renkli katı ürün (149) süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.



E.n. : 108-110 °C

Verim : % 75

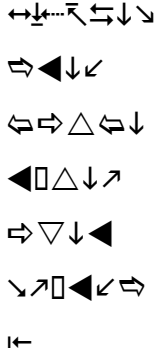
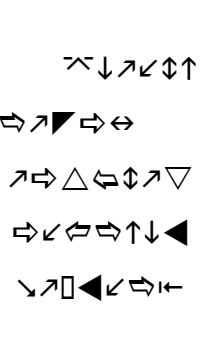
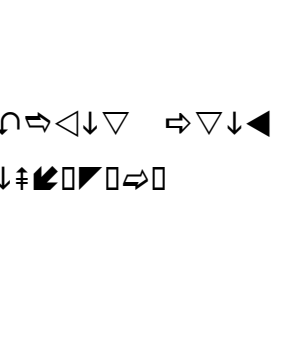
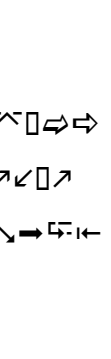
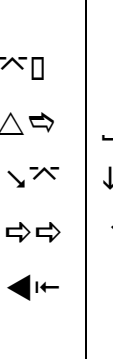
IR Spektrumu (KBr), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2930, 2851, 1737(C=O), 1679 (C=O), 1610, 1450, 1421, 1386, 1338, 1274, 1145, 1078.

^1H - NMR Spektrumu (CDCl_3), δ/ppm : 1,24 (ç, 4H, H_b), 1,39 (ç, 2H, H_a), 1,76 (ç, 2H, H_c), 3,34 (t, 3H, H_f), 3,36 (t, 3H, H_f) 3,71 (ç, 1H, H_d), 7,78 (i, $J=10\text{ Hz}$, 1H, H_e)

Kütle spektrumu m/e : 250 (22) (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, MK:250), 233 (5), 221 (1), 207 (8), 193 (4), 181 (0,22), 169 (95), 157 (20), 148 (0,22), 135(0,44), 112 (25), 82(30), 44(100).

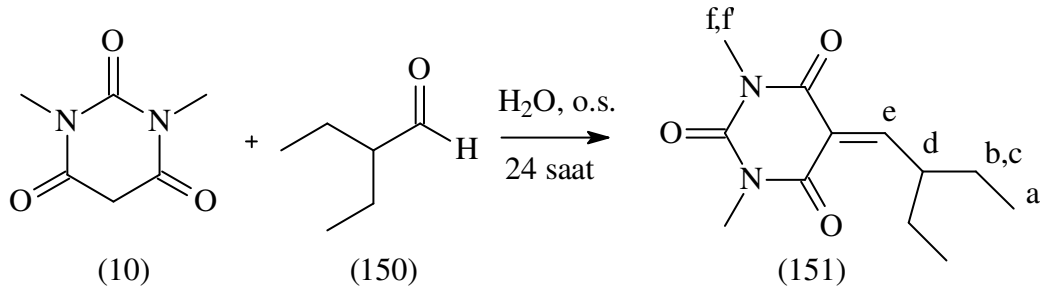
Aynı reaksiyon farklı Lewis asitleri katalizörlüğünde, yukarıda izobütiraldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asit için verilen deneysel koşullara benzer şekilde gerçekleştirilmiş, reaksiyonun koşulları ve ayrıntıları çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Sikloheksankarboksaldehit ve 1,3-dimetilbarbitürik asitin Lewis asit katalizörlü kondenzasyon reaksiyonları

4.2.3 5-(2-Etilbütiliden) -1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi

2-Etilbütilaldehyt (150) (0,48g; 0,0048 mol) ve 5 mL saf su iki ağızlı bir balona konuldu. 1,3-Dimetilbarbitürik asit (10) (0,5g; 0,0032mol) 10 mL saf suda çözülerek damlatma hunisi yardımı ile reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. İlave sırasında zamanla bulanma olduğu gözlenirken, oda sıcaklığında 24 saatlik karıştırma sonunda sulu fazda oldukça kıvamlı ikinci bir faz oluştuğu gözlemlendi. Sulu faz kloroform ile ekstrakte edildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Kloroform damıtılarak uzaklaştırıldığında yağimsı bir ürün (151) elde edildi. Ürün kolon kromatografisi [SiO₂; hekzan/etilasetat (1/1)] ile saflaştırıldı.



Verim : % 68

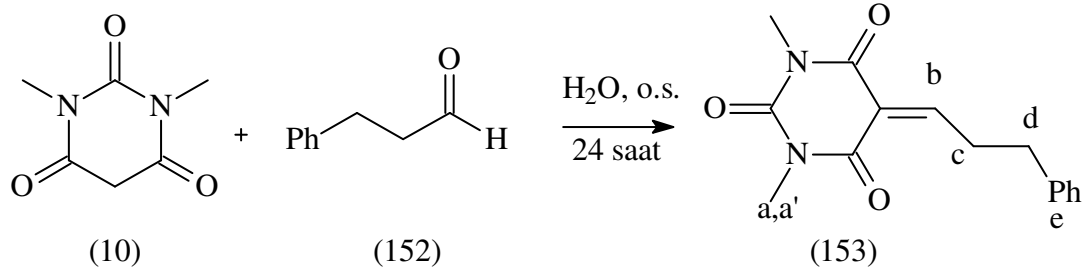
IR Spektrumu (KBr), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2964, 2934, 2877, 1739 (C=O), 1668 (C=O), 1616 (C=C), 1504, 1454, 1417, 1377, 1344, 1263, 1127, 1096.

¹H- NMR Spektrumu (CDCl₃), δ/ppm : 0,86 (6H, J= 7,6 Hz, ü, H_a) , 1,41 (2H, ç, H_b), 1,61 (2H, ç, H_c), 3,32 (3H,t, H_f), 3,34 (3H, t, H_f), 3,74 (1H, ç, H_d), 7,73 (1H, J= 11,2 Hz, i, H_e)

Kütle spektrumu m/e: 238 (24) (M⁺, C₁₂H₁₈N₂O₃, MK:238), 221 (14), 209 (100), 195 (4), 181 (3,5), 169 (60), 156 (32), 147 (1), 112 (20), 93 (10), 67(12), 41(8).

Aynı reaksiyon farklı Lewis asitleri katalizörlüğünde de gerçekleştirilmiş, reaksiyonun koşulları ve ayrıntıları çizelge 4.2’de verilmiştir.

çöktüğü gözlemlendi. Çöken katı ürün süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Yapılan spektral analizlerde (GC-MS, ¹HNMR) ayrılan ürünün iki farklı maddeden oluşan bir karışım [5-(3-fenilpropiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asit (153) ve 5-(3-fenilprop-2-en-1-il)-1,3-dimetilbarbitürik asit] olduğu anlaşıldı. İki ürün benzer özellikler gösterdiğinden kromatografik yöntemler kullanılarak ayrılmaları başılamadı.



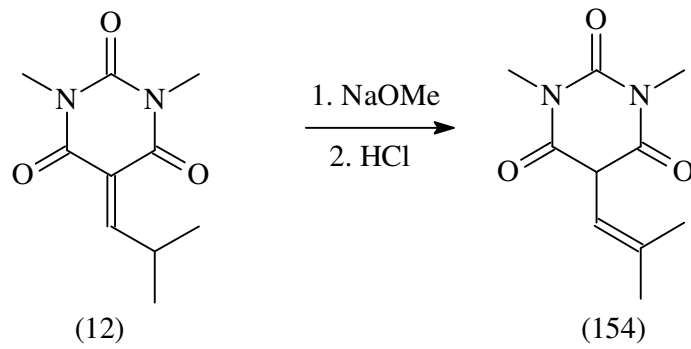
En: 158-162 °C

Verim: %74,5(ham ürün)

¹H- NMR Spektrumu (CDCl₃), δ/ppm: 2,92 (ü, J=6 Hz, 2H, H_d), 3,2 (ç, 2H, H_c), 3,34 (t, 3H, H_a), 3,36 (t, 3H, H_{a'}), 7,26 (ç, 5H, H_e), 7,99 (ü, J=6,8 Hz, 1H, H_b)

4.3 5-İzobütütiliden-1,3-dimetilbarbitürik Asitte Çift Bağ İzomerleştirilme Çalışmaları

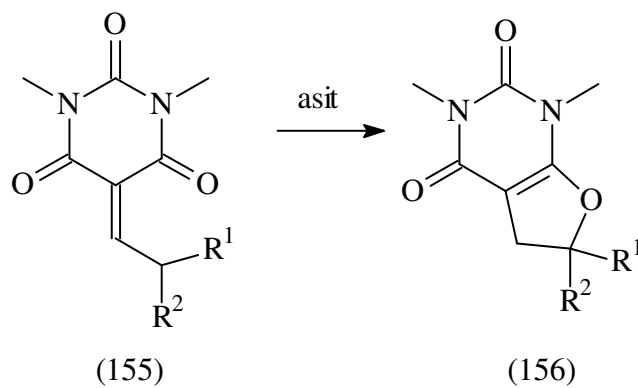
5-İzobütütilidenbarbitürik asitteki çift bağın α,β- konumundan β,γ- konumuna kaydırılması amacıyla inert atmosferde -5 °C'de MeOH içerisinde NaOMe hazırlanmış 5-izobütütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit (12) (0,21 g; 0,001 mol) MeOH' de çözülerek damla damla reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek, oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmış ve bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı buza dökülerek pH 2 olana kadar derişik HCl ile asitlendirilmiştir. Çöken beyaz renkli katıların çıkış maddesi olduğu İTK ve erime noktası yardımı ile tayin edilmiştir. Reaksiyon sonunda çıkış maddesinin büyük çoğunluğunun geri kazanıldığı gözlenmiştir. Reaksiyonda sürelerin yeterli olmadığı düşünülerek farklı sürelerde (6 saat, 8 saat, 12 saat, 24 saat) reaksiyon denenmiş olup birçoğunda çıkış maddesi geri kazanılmıştır.



4.4 Furo[2,3-d]pirimidinlerin Sentezi

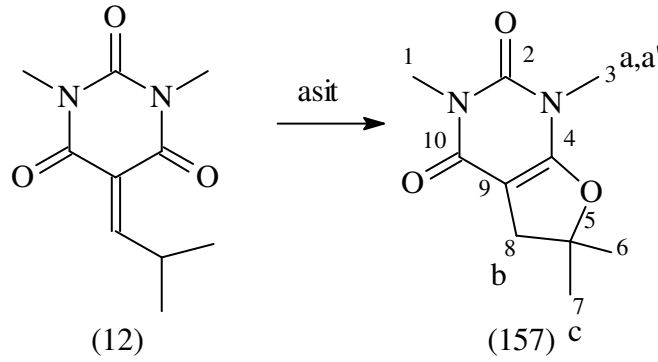
4.4.1 Furo[2,3-d]pirimidinler için genel sentez yöntemi

5-Alkiliden-1,3-dimetilbarbütirik asit türevlerinin halkalaşarak furo[2,3-d]pirimidin türevlerine dönüştürülmesi reaksiyonu farklı asit/çözücü ortamında, oda sıcaklığında farklı sürelerde gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlarda 5-alkiliden-1,3-dimetilbarbütirik asit (155) (0,001 mol) uygun çözücüde çözülüp, üzerine uygun asit ilave edildi. Reaksiyon sonunda önce çözücü vakumla uzaklaştırılıp kalıntı buz üzerine döküldü ve doymun K_2CO_3 çözeltisi ile pH 6-7 olana kadar nötrleştirildi. Elde edilen çözelti kloroform ile ekstrakte edildi ve kloroform fazı Na_2SO_4 ile kurutuldu. Kloroform döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldığında ham ürün (156) elde edildi.



4.4.2 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun sentezi

Yukarıda verilen sentez yöntemi kullanılarak 5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin (12) halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve 5,6-dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dion (157) türevi sentezlenmiştir. Bu reaksiyon 3 saat süreyle gerçekleştirilmiş, diklormetan çözücü ortamında katalizör olarak H₂SO₄ kullanılmıştır. Ham ürün çözücü karışımında [hekzan/etil asetat(1/1)] kristallendirilerek saflaştırılmıştır.



E.n.:133–135 °C

Verim : % 95

IR Spektrumu (KBr), $\nu_{\max}$ /cm⁻¹ : 2980, 2941, 2874, 1712 (C=O), 1650 (C=O), 1506(C=C) , 1456, 1371, 1319, 1274, 1203, 1114, 1034, 966.

¹H- NMR Spektrumu (CDCl₃), δ /ppm: 1,55 (6H, t, H_c) , 2,89 (2H, t, H_b), 3,32 (3H,t, H_a), 3,34 (3H,t, H_{a'}).

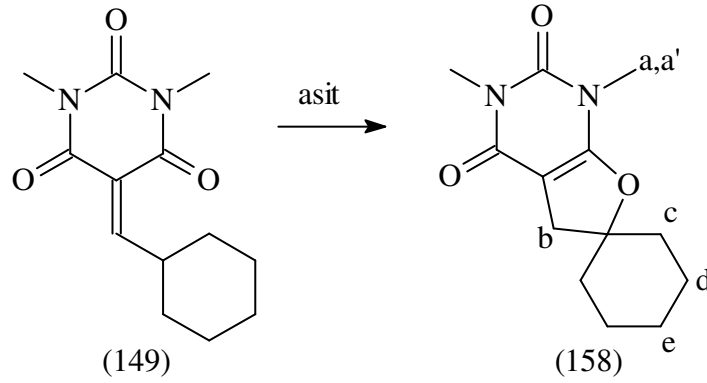
¹³C- NMR Spektrumu (CDCl₃), δ /ppm: 160,95 (C₁₀), 160,66 (C₄), 152,09 (C₂), 93,84 (C₅), 85,85 (C₉), 39,28(C₈), 29,89 (C₃), 29,59 (C₁), 28,52 (C₆), 28,16 (C₇)

Kütle spektrumu m/e: 210 (100) (M⁺, C₁₀H₁₄N₂O₃, MK:210), 195 (100), 180 (18), 169 (20), 138 (18), 123 (20), 112(21), 95 (18), 67 (22), 41(16).

Element analizi: C, 57,28; N, 13,34; H, 6,708 (Hesaplanan : C, 57,13; N, 13,33; 6,71)

4.4.3 1',3'-dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d]pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun sentezi

5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetil barbitürük asit (149), halkalaşma reaksiyonu için bölüm 4.1.1'de verilen yöntem kullanılarak, H₂SO₄/ CH₂Cl₂ katalizör çözücü sisteminde halkaştırılmış ve 1',3'-dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d] pirimidin-2',4'-(3'-H)dion (158) sentezlenmiştir. Ürün hekzan/etil asetat(1/1) çözücü karışımında kristallendirilmiştir.



E.n.:112–114 °C

Verim : % 73

IR Spektrumu (KBr), $\nu_{\max}$ /cm⁻¹ : 2938, 2927, 2858, 1705(C=O), 1644 (C=O), 1512, 1450, 1320, 1271, 1208 (C-O-C), 1073, 1036, 1021.

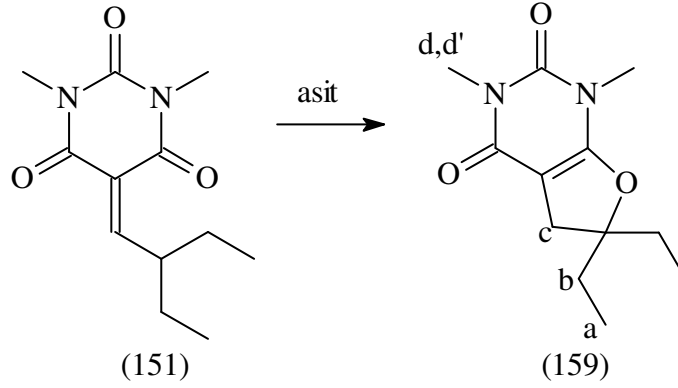
¹H- NMR Spektrumu (CDCl₃), δ /ppm: 1,53 (4H, ζ , H_d) , 1,72 (4H, ζ , H_c), 1,88 (2H, ζ , H_e), 2,84 (2H, t, H_b), 3,31 (3H, t, H_a), 3,33 (3H, t, H_{a'}).

Kütle spektrumu m/e: 250 (41)(M⁺ M⁺, C₁₃H₁₈N₂O₃, MK:250), 233 (8), 220 (1), 169 (100), 157(40), 136 (3), 112 (37), 79 (20), 55(10).

Element analizi: C, 62,72; N, 11,23; H, 7,249 (Hesaplanan: C, 62,38; N, 11,19; H, 7,25)

4.4.4 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-metilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun sentezi

5-(2-Etilbütilden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin (151) halkalaşma reaksiyonu için 5-izobutiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit (12) ve 5-sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asite (149) benzer şekilde H_2SO_4/CH_2Cl_2 katalizör çözücü sisteminde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sunucunda 6,6-dietil-5,6-dihidro-1,3-metilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dion (159) sentezlenmiş, ürün sikloheksanondan kristallendirilmiştir.



E.n.: 40-41 °C

Verim : % 62

IR Spektrumu (KBr), ν_{max}/cm^{-1} : 2976, 2944, 2919, 2882, 1704(C=O), 1648 (C=O), 1508, 1464, 1367, 1324, 1272, 1211 (C-O-C), 1109, 1036, 873.

^1H - NMR Spektrumu ($CDCl_3$), δ/ppm : 0,95 (6H, $\ddot{u}$, $J= 7,2$ Hz, H_a) , 1,79 (4H, ζ , H_b), 2,85 (2H, t, H_c), 3,31 (3H, t, H_d), 3,33(3H, t, $H_{d'}$).

Kütle spektrumu m/e: 238 (95) (M^+ , $C_{12}H_{18}N_2O_3$, MK:238), 221,1 (23), 209,1 (95), 193 (7), 181 (5), 169 (100), 156 (80), 136(5), 112 (42), 83 (18), 55 (38).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında öncelikli olarak farklı reaksiyon koşullarında 5-alkilidenbarbitürik asit türevleri sentezlenmiş, daha sonra bu bileşiklerin ılıman koşullarda halkalaşma reaksiyonları ile furo[2,3-d]pirimidin türevlerine dönüştürülmesi araştırılmıştır. Furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi için farklı katalizör/ çözücü çiftleri denenmiş ve halkalaşma reaksiyonun optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Deney koşullarının ayrıntıları ve elde edilen ürünlerin spektral analizlerinin yorumlanması bu bölümde verilmiştir.

5.1 α -Dallanmış Aldehitler İle 1,3-Dimetilbarbitürik Asitin Reaksiyonları

5.1.1 İzobütiraldehitin 1,3-dimetilbarbitürik asit ile reaksiyonu

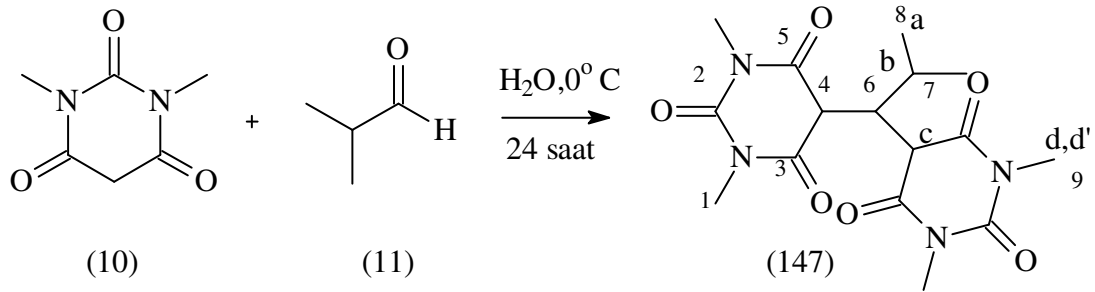
Çıkış maddesi olan 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) NaMeO ortamında dimetil üre (146) ile dietil malonatın (1) kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenmiş, erime noktası ve IR spektrumu analizi ile saflığı kontrol edilmiştir.

IR spektrumunda (Ek 1); 2967 ve 2928 cm^{-1} , de alifatik C-H gerilmeleri, 1695 ve 1662 cm^{-1} , de karbonil grubu C=O gerilmeleri gözlenmektedir. Spektrum genel olarak yapıyı desteklemektedir

1,3-Dimetilbarbitürik (10) asit ile izobütiraldehitin (11), oda sıcaklığında sulu ortamdaki reaksiyonu sonucu katı bir ürün elde edilmiştir. Bu katının İTK ile Rf değerleri birbirinden oldukça farklı iki madde içerdiği tespit edilmiş, fakat farklı

çözücülerle denenen kolon kromatografisi (SiO_2) ile karışım bileşenleri birbirinden ayırlamamıştır.

0 °C’de sulu ortamda reaksiyonun tekrarlanması ile ürün karışımındaki bileşenlerden biri saf olarak elde edilmiş, ürün karışımı ile bu saf bileşenin ^1H -NMR spektrumları birlikte değerlendirilerek bileşenlerden birinin 5-izobütiliden-1,3-barbitürik asit (12), izole edilen maddenin ise iki adet barbitürik asit halkası içeren dimer bir ürün (147) olduğu belirlenmiştir. Bu dimer ürünün yapısal analizleri GC-MS, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak yapılmıştır.



IR spektrumunda (Ek 5); 2970 ve 2924 cm^{-1} , de alifatik C-H gerilmeleri, 1700 ve 1627 cm^{-1} , de karbonil grubu C=O gerilmeleri gözlenmektedir. Spektrum genel olarak yapıyı desteklemektedir

^1H - NMR spektrumunda (Ek 6); izopropil grubunun metil protonları 0,90 ppm ‘de ikili pik olarak (H_a), izopropil grubunun CH protonu yedili pik olarak 3,03 ppm’de (H_b) ve hidroksil grubunun bağlı olduğu CH protonu H_c ikili pik olarak 3,55 ppm’ de gözlenmektedir. Azota bağlı metil protonları ise 3,38 ppm ve 3,39 ppm’de (H_e , $\text{H}_{e'}$) iki farklı pik olarak gözlenmektedir.

^{13}C - NMR spektrumunda (Ek 7); molüküldeki simetri nedeniyle sadece 9 farklı karbon atomu gözlenmektedir. Barbitürik asit halkasında hidroksil grubunun komşuluğundaki karbonil karbonu olan C3, 164,25 ppm de, dallanmanın komşuluğundaki diğer karbonil grubu C4 karbonu 163,18 ppm de, pirimidin halkasında azot atomları arasında kalan karbonil karbonu olan C2 150,48 ppm’de gözlenmiştir. C6 karbonu 93,93 ppm de,

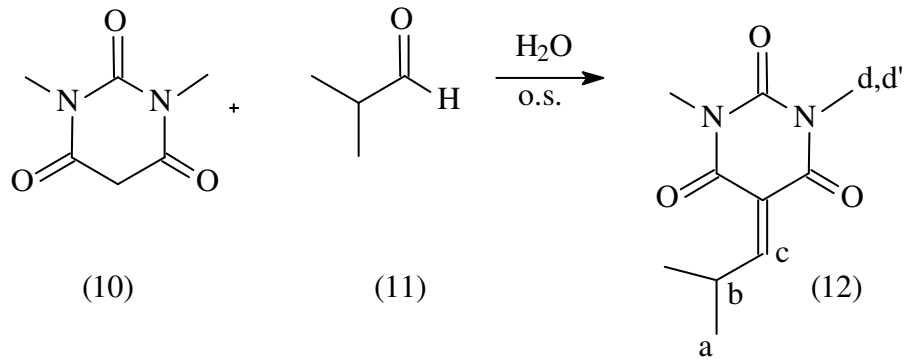
dallanmanın bulunduğu C4 karbonu 39,46 ppm'de, azotlar üzerindeki metil karbonları ise iki halkada birbirinden farklı olarak C1, C9 29,22 ve 28,85 ppm gözlemlenirken, C7 25,52 ppm'de, C8 metil karbonları 21,93 ppm'de gözlenmiştir.

GC-MS spektrumunda 5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit ve barbitürik asitin parçalanmalarını destekleyen iki farklı pik gözlenmiştir. GC-MC cihazında yüksek sıcaklıkta molekülden su ayrılması ile beraber, molekülün parçalandığı ve bu nedenle iki farklı pik gözlemlendiği düşünülmüştür. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ve kütle spektrumları genel olarak yapıyı desteklemektedir.

Sulu ortamda dimerleşmeye sebep olan koşulun 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) ortamda fazla bulunması olduğu düşünülmüştür. Bu dimerleşmeyi en aza indirebilmek için izobütiraldehitin fazlası kullanılırken, dimetilbarbitürik asit ortama damla damla ilave edilmiş, bunun sonucunda 5-izobütilidenbarbitürik asit saf olarak % 75 verimle elde edilmiştir.

Sulu ortamdakine benzer şekilde kondenzasyon reaksiyonu katalizörsüz olarak benzen, piridin, kloroform gibi farklı çözücülerde denenmiş, reaksiyon sonucunda benzen ve piridinde ürün karışımı oluşurken kloroformda reaksiyonun gerçekleşmediği gözlemlenmiştir.

5-İzobütiliden-1,3-dimetil barbitürik asitin (12) yapısal analizleri IR, GC-MS ve ¹H-NMR teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon veriminin artırılması için yapılan çalışmalarda kullanılan aldehit miktarının, sürenin, barbitürik asitin ortama ilave edilme şeklinin ve etkin bir karıştırmanın reaksiyon verimini etkilediği gözlemlenmiştir. En yüksek verim, izobütiraldehit (11) 1,5 eşdeğer miktarda kullanılırken 1,3-dimetilbarbitürik asitin (12) ortama damla damla ilave edildiği 24 saatlik reaksiyonda alınmıştır.



IR spektrumunda (Ek 2); 2968 cm^{-1} de alifatik C-H gerilmeleri, 1741 ve 1677 cm^{-1} de karbonil grubu C=O gerilmeleri ve 1598' de C=C gerilmesi gözlenmektedir. 3000 cm^{-1} 'de beklenen pikin gözlenmemesinin dışında spektrum genel olarak yapıyı desteklemektedir.

^1H - NMR spektrumunda (Ek 3); izopropil grubunun metil protonları 1,15 ppm 'de ikili pik olarak (H_a), izopropil grubunun CH protonu çoklu pik olarak 3,98 ppm'de (H_b) gözlenmektedir. Alken protonu H_c 7,78 ppm 'de ikili pik olarak gözlenirken azota bağlı metil protonları ise 3,35 ppm ve 3,36 ppm'de (H_d , $\text{H}_{d'}$) iki farklı pik olarak gözlenmektedir.

Ürünün molekül kütlesi 210 dur. Kütle spektrumunda (Ek 4); $\text{M}^+=210$ molekül iyon piki ve molekülden bir metil grubu ayrılması ile 195 iyon piki gözlenmiştir. Kütle spektrumunda diğer parçalanma pikleri de gözlenmektedir. Kütle spektrumu yapıyı desteklemektedir.

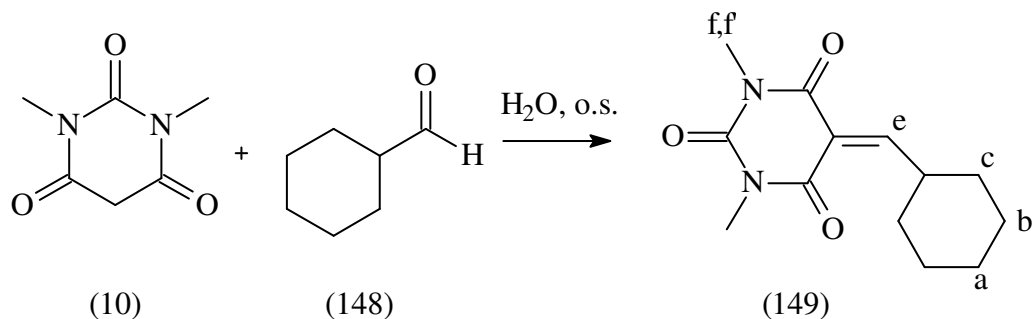
5-İzobütildiden-1,3-dimetilbarbitürik asit (12) başarılı bir şekilde elde edildikten sonra kondenzasyon reaksiyonu farklı koşullarda tekrarlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak bor triflorür eterat ($\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) ile diklormetan ortamında izobütiraldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin kondenzasyonu (Bolte 1982) referans alınmış, %62 verimle 5-izobütildiden-1,3-dimetilbarbitürik asit sentezi gerçekleştirilmiştir. Fakat bu reaksiyon sonucunda elde edilen yağımsı ürün saf olmadığı için kolon kromatografisiyle saflaştırılmış ve katı ürün izole edilmiştir. IR, GC-MS ve erime noktası ile ürünün analizleri tamamlanmıştır.

(BF₃O(C₂H₅)₂) kullanılarak hedeflenen ürünün elde edilmesi, bu reaksiyonlar için farklı Lewis asitlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Bu amaçla kondenzasyon reaksiyonunda sırası ile TiCl₄/ THF (Güllü, 1993), AlCl₃/ THF ve BiCl₃/ THF Lewis asiti/çözücü sistemleri denenmiştir. TiCl₄ ile % 58, AlCl₃ ile % 11 verimle ürün elde edilirken BiCl₃ ile ürün oluşumu eser miktarda kalmıştır.

5-İzobütilden-1,3-dimetilbarbitürik asit (12) sentezi ile ilgili yapılan çalışmalarda en iyi sonuç sulu ortamda katalizörsüz olarak gerçekleştirilen reaksiyonda alınmıştır. Bu reaksiyonla kolay bulunabilen çıkış maddeleri ile tek basamakta ılıman koşullarda yüksek sayılabilecek verimle ürün saf olarak sentezlenmiştir. Reaksiyon organik çözücü gerektirmediği ve sulu ortamda gerçekleştirildiği için çevre dostu bir reaksiyondur.

5.1.2 Sikloheksankarboksaldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu

İzobütiraldehit (11) ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) kondenzasyonuna benzer şekilde sikloheksankarboksaldehit (148) ve 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) sulu ortamda katalizörsüz olarak reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonda izobütiraldehitin kondenzasyon reaksiyonu deneylerinde belirlenen en iyi koşullar kullanılmış, ılıman koşullarda sikloheksankarboksaldehit (148) sulu ortamda karıştırılırken, 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) suda çözeltisi ortama damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyon sonucunda %70 verimle 5-sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit (149) sentezlenmiş, IR, GC-MS ve ¹H-NMR spektroskopisi ile ürünün yapısal analizleri yapılmıştır.



IR spektrumunda (Ek 8) 2930 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilmeleri, 1737 cm^{-1} ve 1679 cm^{-1} ' de karbonil grubu C=O gerilmeleri, 1610 cm^{-1} ve 1450 cm^{-1} ' de ise konjuge C=C gerilmesi gözlenirken, 3000 cm^{-1} 'in üzerinde beklenen C=CH gerilmesi gözlenmemiştir. IR spektrumu yapıyı desteklemektedir.

^1H - NMR spektrumunda (Ek 9); sikloheksan halkasına ait metilen protonları $1,24\text{ ppm}$ (H_b), $1,39\text{ ppm}$ (H_a) ve $1,76\text{ ppm}$ 'de (H_c) çoklu pik olarak gözlenirken sikloheksan halkasının CH protonu da çoklu pik olarak $3,71\text{ ppm}$ 'de (H_d) gözlenmektedir. Alken protonu H_e $7,78\text{ ppm}$ 'de ikili pik olarak, azota bağlı metil protonları ise $3,34\text{ ppm}$ ve $3,36\text{ ppm}$ 'de (H_f , H_f) iki farklı pik olarak gözlenmektedir.

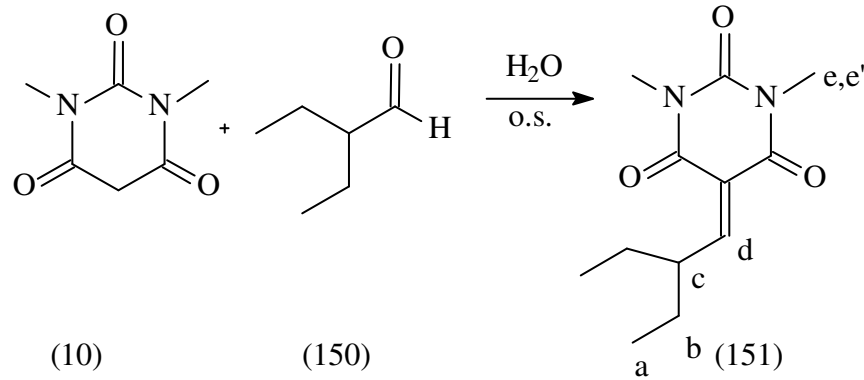
Yapılan GC-MS analizi (Ek 10) sonucunda 5-sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asite ait $m/e\ 250\text{ M}^+$ piki ve molekül parçalanmalarına ait diğer pikler kromatogramda gözlemlenmektedir. Kütle spektrumu yapıyı desteklemektedir.

5-İzobutiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin (12) sentez reaksiyonlarında, sulu ortam dışında Lewis asitleri katalizörlüğünde de ürün elde edilmesi, sikloheksankarboksaldehit (148) ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) kondenzasyonu için farklı koşulların denenmesinde temel oluşturmuştur. $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ başta olmak üzere TiCl_4 , AlCl_3 ve BiCl_3 bu kondenzasyon reaksiyonunda denenmiştir. $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 'de çözücü olarak diklormetan kullanılırken, diğer üç katalizörde çözücü olarak kuru THF kullanılmıştır. $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ile %41, TiCl_4 ile % 67, AlCl_3 ile % 40 verimle 5-sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit (10) sentezlenmiştir. BiCl_3 ile ürün oluşumu eser miktarda kalmıştır.

5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin (149) sentezinde en yüksek verim sulu ortamda alınmış ve bu reaksiyonda herhangi bir saflaştırma işlemi yapmaksızın ürün saf olarak elde edilmiştir. Lewis asit katalizörlü reaksiyonlarda ise ürünün saf olmaması nedeniyle kolon kromatografisi ile saflaştırılması gerekmiştir.

5.1.3 2-Etilbütraldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu

İzobütiraldehit (11) ve sikloheksankarboksaldehitin (148) 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) ile kondenzasyonları temel alınarak 2-etilbütiraldehit (150) ve 1,3-dimetil barbitürik asit (10) sulu ortamda reaksiyon sokulmuş ve katalizörsüz olarak ılıman koşullarda 5-(2-etilbütilden)-1,3-dimetilbarbitürik asit (151) %68 verimle sentezlenmiştir. İlk iki reaksiyonda olduğu gibi 2-etilbütiraldehit (150) sulu ortamda karıştırılırken 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) sulu çözeltisi reaksiyon ortamına damla damla ilave edilmiştir. Diğer iki reaksiyondan farklı olarak ürün yağmsı olarak izole edilmiş ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Ürünün yapısal analizleri IR, GC-MS ve ¹H-NMR spektroskopisi ile yapılmıştır.



IR spektrumunda (Ek 11) 2964 ve 2934 cm^{-1} , de alifatik C-H gerilmeleri, 1739 ve 1668 de karbonil grubu C=O gerilmeleri, 1616 cm^{-1} , de ise konjuge C=C gerilmeleri gözlenmiştir. 5-izobutiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit (12) ve 5-sikloheksil-1,3-dimetilbarbitürik asitin (149) IR spektrumuna benzer şekilde 3000 cm^{-1} 'in üzerinde beklenen C=CH gerilmesi gözlenmemiştir. IR spektrumu genel olarak yapıyı desteklemektedir.

¹H- NMR spektrumunda (Ek 12); H_a metil protonları 0,86 ppm 'de üçlü pik olarak, H_b metilen protonları 1,41 ppm ve 1,61 ppm' de birbirinden farklı iki çoklu pik olarak ve H_c metin protonu çoklu pik olarak 3,74 ppm'de gözlenmektedir. Alken protonu H_d 7,73 ppm 'de ikili pik, azota bağlı metil protonları H_e, H_{e'} ise 3,32 ppm ve 3,34 ppm'de iki farklı pik olarak gözlenmektedir.

GC-MS analizinde sonucunda, kromatogramda (Ek 13) 25,47. dakikada gözlenen pikin kütle spektrumunda 5-(2-etilbutiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asite (151) ait m/e 238 M⁺

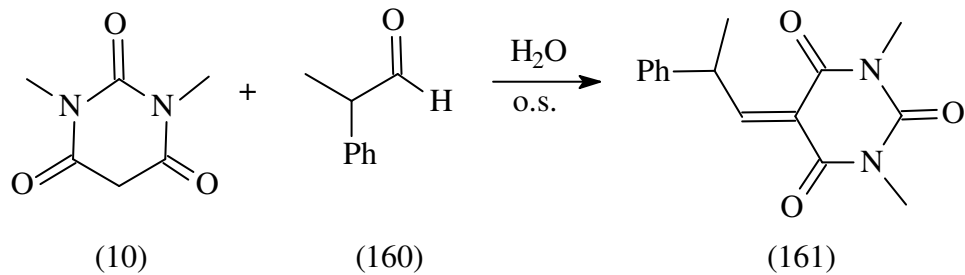
piki, yapıdan bir etil grubunun ayrılması ile oluşan 209, ikinci bir etil grubunun ayrılması ile oluşan 181 piki ve moleköl parçalanmalarına ait diğér pikler gözlenmektedir. GC-MS analizi ürünün saflığını ve yapıyı desteklemektedir.

İzobütiraldehit (11) ve sikloheksankarboksaldehite (148) benzer şekilde 2-etilbütiraldehitin (150), 1,3-dimetilbarbitürik asit (10) ile kondenzasyon reaksiyonları Lewis asitleri katalizörlüğünde de gerçekleştirilmiştir. $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, TiCl_4/THF , AlCl_3/THF ve BiCl_3/THF katalizör/çözücü sistemleri ile kondenzasyon reaksiyonu denenmiş, $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ile % 87, TiCl_4 ile % 86, AlCl_3 ile % 31 verimle 5-(2-etilbütilden)-1,3-dimetilbarbitürik (151) asit sentezlenirken BiCl_3 ile ürün oluşumu gözlenmemiştir.

5.2 Aril Grubu İçeren Aldehitler İle 3-Dimetilbarbitürik Asitin Reaksiyonları

5.2.1 2-Fenilpropiyonaldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu

İzobütiraldehit (11), sikloheksankarboksaldehit (148) ve 2-etilbütiraldehitten (150) olumlu sonuç alınması üzerine reaksiyon 2- fenilpropiyonaldehit (160) ile de denenmiştir. Bu amaçla sulu ortamda 2-fenilpropiyonaldehitin (160) fazlası kullanılmış, dimetilbarbitürik asit (10) ortama damla damla ilave edilmiş ve sulu faz içinde sarı renkli yağmsı ürün oluştuğı gözlenmiştir. Kloroform ile sulu ortamdan ürün izole edilmiş, kloroform uzaklaştırıldığında sarı renkli yağmsı bir ürün elde edilmiştir. Ürünün GC-MS spektrumu alınmış ve beklenen 5-(2-fenilpropiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin oluştuğı ancak saf olmadığı gözlenmiştir. Farklı çözücülerle kristallendirme işlemi denenmiş ancak başarılı olunamamıştır.



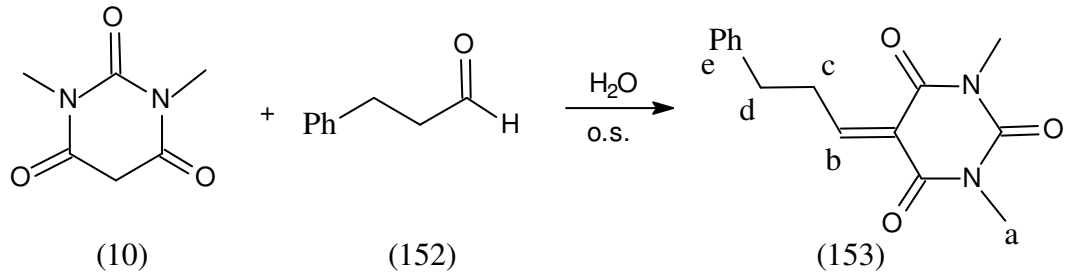
Reaksiyonda kullanılan 2-fenilpropiyonaldehitin (160) fazlasının bu soruna neden olabileceği düşünülmüş ve eşdeğer miktarda aldehit kullanılmış fakat sorun giderilememiştir.

2-Fenilpropiyonaldehit (160) ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) kondenzasyonu için sulu ortamın uygun olmadığı düşünülerek farklı çözücü ortamlarında reaksiyon tekrarlanmıştır. Benzen içerisinde 2-fenilpropiyonaldehit (160) üzerine dimetil barbitürik asitin benzen içerisindeki çözeltisi damlatılarak oda sıcaklığında reaksiyon denenmiş ancak reaksiyon sonucunda çıkış maddelerini de içeren ürün karışımı elde edilmiştir.

Aynı şekilde benzen ve diklormetan çözücü fazlarında, piperidinyum asetat varlığında 2-fenilpropiyonaldehit ile (160) dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu denenmiş, her iki reaksiyonda da ürün karışımı elde edilmiş, ürünlerin kolon kromatografisi ile ayrılması başırlanamamıştır.

5.2.2 3-Fenilpropiyonaldehit ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonu

Sulu ortamda 3-fenilpropiyonaldehit (152) üzerine 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) sulu çözeltisi damla damla ilave edilerek reaksiyon gerçekleştirilmiş ve açık sarı renkli katı ürün elde edilmiştir. İTK da tek ürün gözlenmesi üzerine GC-MS spektrumu alınmıştır. Spektrumda elde edilen katının 5-(3-fenilpropiliden)-1,3-dimetil barbitürik asit (153) ve 5-(3-fenilprop-2-en-1-iliden)-1,3-dimetil barbitürik asit karışımı olduğu gözlenmiştir. Bu durumun 3-fenilpropiyonaldehitin (152) yeteri kadar saf olmaması ve bir miktar sinnamaldehit içermesinden kaynaklandığı GC-MS analizi ile aydınlatılmıştır. Vakum damıtması ile 3-fenilpropiyonaldehit (152) saflaştırılmaya çalışılmış, sinnamaldehitin tamamı uzaklaştırılamamıştır. Bu nedenle ürün karışımındaki 5-(3-fenilpropiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asit (153) ve 5-(3-fenilprop-2-en-1-iliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin ayrılması düşünülmüş fakat benzer özellikler göstermeleri nedeniyle iki ürünün birbirinden ayrılması sağlanamamıştır. Ürünlerin oluştuğu ve bir karışım olduğu ¹H-NMR ile de kanıtlanmıştır.



¹H- NMR spektrumunda (Ek 14) fenil grubuna komşu olan metilen protonları (H_d) 2,92 ppm’ de üçlü, alkene komşu metilen protonları (H_c) 3,32 ppm’de çoklu olarak gözlenirken azota bağlı olan metil protonları (H_a,H_a’) spesifik olarak 3,34 ve 3,36ppm’ de iki farklı pik olarak gözlenmiştir. Ancak 3,32 ppm ve 3,34 ppm’ deki pikler üst üste çakışmış olarak çıkmıştır. Fenil halkasına ait protonlar H_e 7,26 ppm’ de çoklu pik olarak, alken piki ise 7,99 ppm’ de üçlü pik olarak gözlenmiştir. 7,78 deki pik ise 5-(3-fenilprop-2-en-1-iliden)-1,3-dimetil barbitürik asitin fenile komşu alkene aittir. Bu bileşikteki diğer alken pikleri ise fenil protonları altında kalmıştır. İntegraller göz önünde bulundurulduğunda sinnamiliden türevinin safsızlık mertebesinde olduğu gözlenmiştir.

5.2.3 Düz zincirli aldehytler ve ketonlar ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin reaksiyonları

İzovaleraldehit, valeraldehit, bütiraldehit ve hekzanal ile 1,3-dimetilbarbitürik asitin (10) kondenzasyon reaksiyonları, başta sulu faz olmak üzere Lewis asidi/ çözücü sistemleri (BF₃O(C₂H₅)₂/ CH₂Cl₂, TiCl₄/THF vb) ile denenmiştir. İzovaleraldehitte sulu ortamda ve Lewis asitleri katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlarda ürün karışımları elde edilmiş, kristallendirme ya da kolon kromatografisi ile ürünlerin birbirinden ayrılması sağlanamamıştır. Valeraldehit, bütiraldehit ve hekzanalın 1,3-dimetilbarbitürik asitle kondenzasyonunda çıkış maddeleri izole edilmiş, reaksiyonun gerçekleşmediği gözlemlenmiştir.

Sikloheksanon ve izopropilmetil ketonun sulu ortam ve farklı Lewis asitleri ile kondenzasyon reaksiyonları çok farklı koşullarda denenmiş, fakat her seferinde çıkış maddelerinin reaksiyona girmeden ortamda kaldığı gözlenmiştir.

5.3 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik Asitte Çift Bağ İzomerleştirilmesi

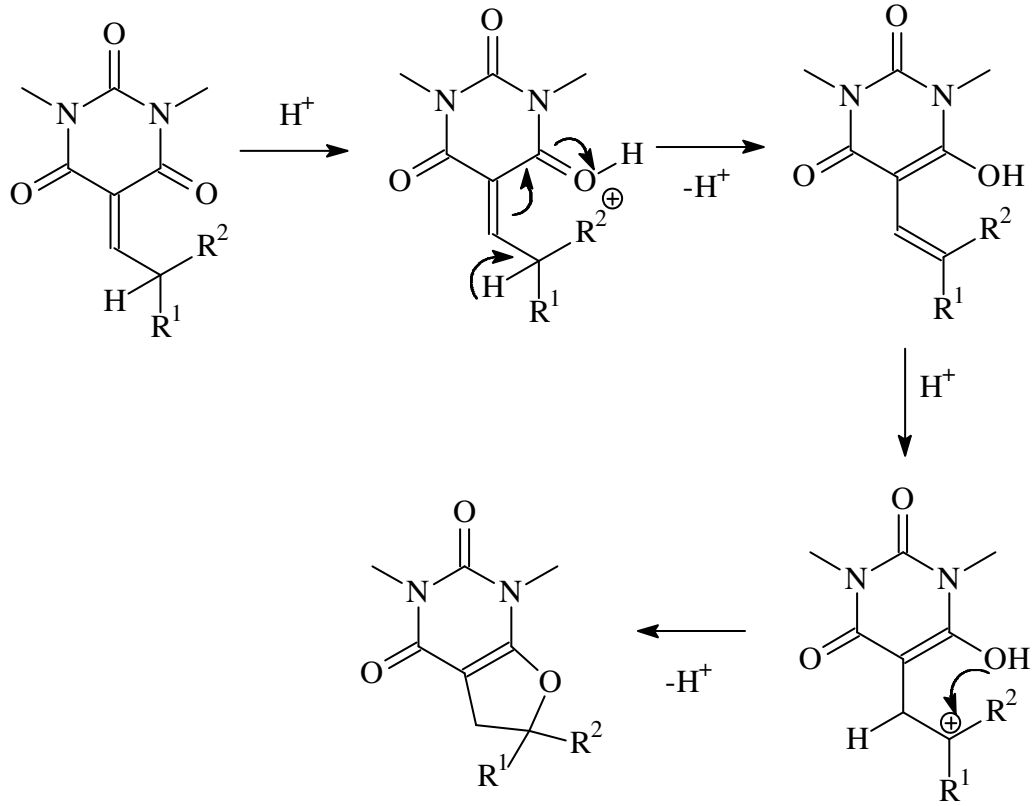
5-Alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit türevlerinin halkalaşamayacağı, bu bileşiklerin 5-alkenil-1,3-dimetilbarbitürik asitlere dönüştürülmesi durumunda 2-hidroksi-3-alkenilpirido[1,2-a]pirimidinlerin asidik ortamda halka kapanması ile furo[2,3-d]pirido[1,2-a]pirimidinlere dönüştürülmesi reaksiyonunun (Güllü, 2003) benzer şekilde halkalaşma reaksiyonunun gerçekleştirilebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla çift bağın α,β - konumundan β,γ - konumuna izomerleştirilme çalışmaları yapılmıştır. Bu konuyla ilgili literatürde yapılan çalışmalarda çift bağın α,β - konumundan β,γ - konumuna izomerleşmesine α - alkillenmenin eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu literatür temel alınarak α -alkillenme olmadan 5-alkiliden çift bağının 5-alkenil çift bağına izomerleştirilme çalışmaları yapılmış, fakat istenen izomerleşme gerçekleşmemiştir. Bu çalışmalarda 5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit kullanılmıştır.

5-İzobütilidenbarbitürik asitteki (12) çift bağın α,β - konumundan β,γ - izomerleştirilmesi için denenen reaksiyonların denel bölümde de bahsedildiği gibi sonuçsuz kaldığı çıkış maddesinin reaksiyon ortamında değişmeden kaldığı gözlemlenmiş, reaksiyon sonunda çıkış maddesinin büyük çoğunluğunun geri kazanılmıştır. Reaksiyonda sürenin yeterli olmadığı düşünülerek farklı sürelerde (6 saat, 8 saat, 12 saat, 24 saat) reaksiyonlar denenmiş olup bir çoğunda çıkış maddesi geri kazanılmıştır.

5.4 Furo[2,3-d]pirimidin-2,4-dionların Sentezi

5-Alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitte çift bağın α,β - konumundan β,γ - konumuna izomerleştirilmesi çalışmalarının sonuçsuz kalması üzerine, 5-alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitlerin ayrı bir izomerleşme basamağı olmadan doğrudan halkalaşıp halkalaşamayacakları denenmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmada asidik koşullarda izomerleşme ve halkalaşma reaksiyonunun tek basamakta gerçekleştiği gözlenmiş, 5-alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitlerden yüksek verimle furo[2,3-d]pirimidin türevleri sentezlenmiştir. Şekil 5.1 ' de bu halkalaşma reaksiyonunun olası mekanizması verilmiştir. Halkalaşma reaksiyonunda farklı asit/ çözücü çiftleri ve farklı reaksiyon

süreleri denenmiş, reaksiyonun optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonun ayrıntıları çizelge 5.1’ de verilmiştir.

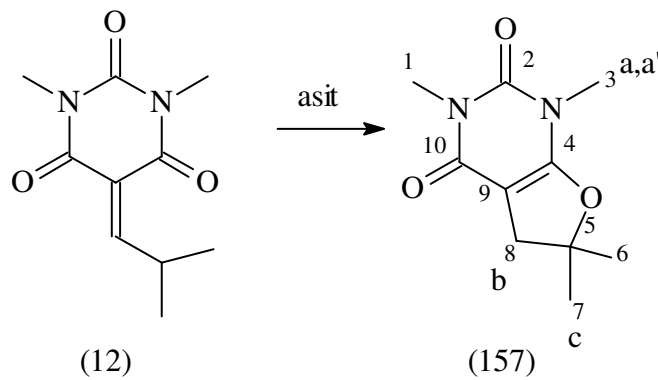


Şekil 5.1 5-Alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitlerin olası halkalaşma mekanizması

5.4.1 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin halkalaşma reaksiyonu

5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin (12) farklı asitler katalizörlüğündeki halkalaşma reaksiyonları denenmiştir. İlk olarak 5-izobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit (12) diklormetan ortamında CF_3COOH ile oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuş ancak reaksiyon sonucunda yapıları aydınlatılamayan bir karışım elde edilmiştir. Yapılan birkaç deneme sonucunda bu asitin reaksiyon için uygun olmadığına karar verilerek, metil alkol ortamında HCl gazı çözülerek hazırlanan asidik alkol çözeltisi ile reaksiyon denenmiş, bu asit-çözücü sisteminde de olumlu bir sonuç elde edilememiştir. Bu reaksiyonda metil alkolün yan reaksiyonlara sebep olabileceği ve asit ortamında pek uygun bir çözücü olmadığına karar verilmiştir.

Reaksiyonların, bu tip sorunlara yol açmayacak bir çözücü olan diklormetan ortamında derişik H_2SO_4 ile denenmesi planlanmıştır. İlk olarak sülfirik asit/diklormetan sisteminde oda sıcaklığında 48 saatlik süreyle reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonunda 5,6-dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)-dion (157) başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Farklı sürelerde reaksiyonlar tekrarlanıp reaksiyon koşulları optimize edilerek verim yükseltme çalışmaları yapılmıştır. Denenen reaksiyonların koşulları ve ayrıntıları Çizelge 5.1’de verilmiştir. Ürünün yapısal analizi IR, GC-MS, ^{13}C NMR ve ^1H -NMR teknikleri kullanılarak yapılmıştır.



IR spektrumunda (Ek 15) 2980 cm^{-1} ve 2941 cm^{-1} ’de alifatik C-H gerilmesi, 1712 ve 1650 cm^{-1} ’de karbonil grubu C=O gerilmesi, 1650 cm^{-1} ’de C=C gerilmesi ve 1114 cm^{-1} ’de C-O-C gerilmesi gözlenmekte ve spektrum yapıyı desteklemektedir.

^1H - NMR spektrumunda (Ek 16); azota bağlı olan metil grubu protonları H_a , $H_{a'}$ $3,32$ ppm ve $3,34$ ppm’de iki farklı pik olarak, pirimidin halkasına komşu metilen protonları H_b $2,89$ ppm’de tekli pik olarak gözlenirken furan halkasında oksijene komşu karbondaki metil protonları H_c $1,55$ ppm’de tekli pik olarak gözlenmiştir. ^1H - NMR spektrumu yapıyı desteklemektedir.

^{13}C - NMR spektrumunda (Ek 17); on farklı karbon atomu gözlenmektedir. Furan halkasına komşu karbonil karbonu olan C10, $160,95$ ppm de, alken protonu olan ve oksijen atomuna komşu olan C4 karbonu $160,66$ ppm de, pirimidin halkasında azot atomları arasında kalan karbonil karbonu olan C2 $152,1$ ppm’de gözlenmiştir. C5

karbonu 93.84 ppm de, diğer alken karbonu olan C9 85.85 ppm de, alkene komşu metilen karbonu C8 39.28 ppm'de, azotlar üzerindeki metil karbonları ise C3 29.89 ppm gözlemlenirken, C1 29.59 ppm'de ve furan halkasındaki metil karbonları birbirinden farklı olarak C6 28.52 ppm ve C7 28.16 ppm'de gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumu yapıyı desteklemektedir.

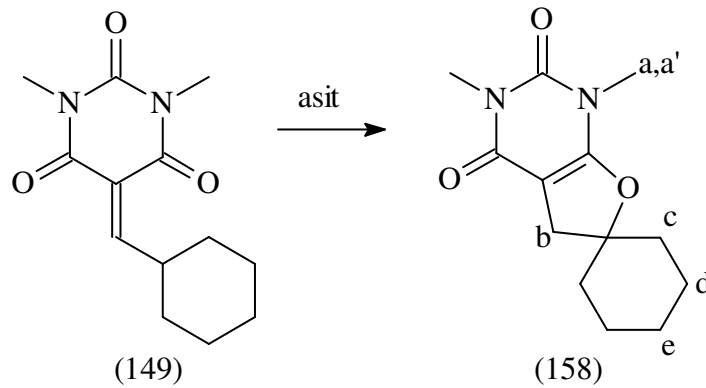
Yapılan GC-MS analizi sonucunda; kromatogramda (Ek 18) gözlenen tek pik ürünün saf olduğunu göstermektedir. Bu pikin kütle spektrumunda m/e 210 M⁺ pikinin, 5,6-dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)-diona ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca molekül parçalanmalarına ait diğer piklerde kütle spektrumunda gözlemlenmektedir. Yapılan GC-MS analizi yapıyı desteklemektedir.

Bu reaksiyon için farklı sürelerde, farklı asit /çözücü çiftleri denenmiş ve elde edilen sonuçlar tabloda verilmiştir. Halkalaşma reaksiyonunda en iyi sonuç derişik H₂SO₄ ile alınmış %95 verimle 5,6-dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dion (157) saf olarak sentezlenmiştir. Aynı reaksiyonda CH₃SO₃H kullanıldığında % 87 verimle ürün elde edilirken, CF₃COOH kullanıldığında yapıları aydınlatılamayan ürün karışımı oluştuğu gözlemlenmiştir.

5.4.2 5-Siklohekzimetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin halkalaşma reaksiyonu

5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin (12) halkalaşma reaksiyonunda en iyi verimin elde edildiği ortam koşullarında (süre, sıcaklık, asit miktarı) 5-siklohekzimetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin (149) halkalaşma reaksiyonu, farklı asitler katalizörlüğünde denenmiştir. İlk olarak sülfirik asit/diklormetan sisteminde oda sıcaklığında 3 saatlik süreyle reaksiyon denenmiş, reaksiyon sonunda beyaz renkli 1',3'-dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d]pirimidin-2',4'-(3'-H)dion (158) % 73 verimle elde edilmiştir. Ürünün yapısal analizi IR, GC-MS ve ¹H-NMR teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

IR spektrumunda (Ek 19), 2938 cm⁻¹ ve 2927 cm⁻¹ de alifatik C-H gerilmesi, 1705 ve 1644 cm⁻¹ de karbonil grubu C=O gerilmesi ve 1271 cm⁻¹ de C-O-C gerilmesi gözlenmekte ve spektrum yapıyı desteklemektedir.



^1H - NMR spektrumunda (Ek 20) sikloheksan halkasındaki metilen protonları Hd 1,53ppm, Hc 1,72 ppm ve He 1,88 ppm’ de çoklu pik olarak, furan halkasındaki metilen protonu Hb 2,84 ppm’ de tekli ve azota bağlı olan metil grubu protonları H_a, H_a’ 3,31 ppm ve 3,33 ppm’de iki farklı pik olarak gözlenmiştir.

Kütle spektrumunda (Ek 21) 250 M⁺ piki, molekülden arka arkaya iki metil grubunun ayrılması ile oluşan 235, 220 parçalanma pikleri ve diğer molekül parçalanma pikleri gözlenmektedir. GC-MS spektrumu yapıyı desteklemektedir.

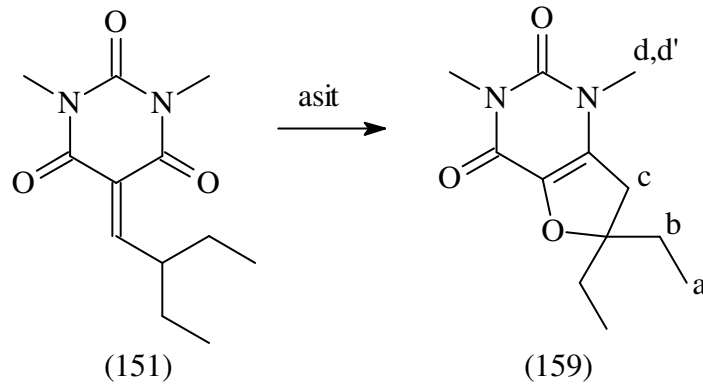
Element analizi sonucunda elde edilen element yüzdeleri (C, 62,72; N, 11,23; H, 7,249), hesaplanan element yüzdeleri (C, 62,38; N, 11,19; H, 7,25) ile uyumludur.

5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin (149) halkalaşmasında derişik H₂SO₄ yerine CH₃SO₃H ve CF₃COOH’ ın kullanıldığı reaksiyonlar denenmiştir. CH₃SO₃H ile halka kapanması reaksiyonunda % 54 verimle halkalı ürün elde edilirken, CF₃COOH kullanıldığında çıkış maddesinin ortamda değişmeden kaldığı gözlenmiştir.

5.4.2 5-(2-Etilbütiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin halkalaşma reaksiyonu

5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asit (12) ve 5-sikloheksilmetiliden-1,3-dimetil barbitürik asitin (149) halkalaşma reaksiyonlarına benzer şekilde 5-(2-etilbütiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin (151) halka kapanması reaksiyonu, optimizasyon

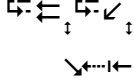
koşullarında farklı asitler katalizörlüğünde denenmiştir. Sülfirik asit/diklormetan sisteminde oda sıcaklığında 3 saatlik süreyle reaksiyon denenmiş, reaksiyon sonunda açık sarı renkli 6,6-dietil-5,6-dihidro-1,3-metilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dion (159) % 62 verimle elde edilirken, aynı reaksiyon koşullarında H_2SO_4 yerine CH_3SO_3H kullanıldığında ürünün eser miktarda oluştuğu, CF_3COOH kullanıldığında ise halkalı ürün oluşmadığı gözlemlenmiştir. Ürünün yapısal analizi IR, GC-MS ve ^1H -NMR teknikleri kullanılarak yapılmıştır.



IR spektrumunda (Ek 22) 2976 cm^{-1} , 2944 cm^{-1} ve 2919 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme pikleri, 1704 cm^{-1} ve 1648 cm^{-1} de şiddetli karbonil grubu C=O gerilmesi ve 1211 cm^{-1} de C-O-C gerilmesi gözlenmekte ve spektrum yapıyı desteklemektedir.

^1H - NMR spektrumunda (Ek 23) furan halkası üzerindeki etil gruplarının metil protonları H_a komşuluğundaki metilen protonları ile üçe yarılmış $0,95\text{ ppm}'$ de üçlü pik olarak, yine etil gruplarına ait metilen protonları H_b komşuluğundaki metil protonları ile dörde yarılarak $1,79\text{ ppm}'$ de birbirinden farklı ve üst üste çakışmış iki tane dörtlü pik olarak gözlemlenmiştir. Furan halkasındaki metilen protonu H_c $2,84\text{ ppm}'$ de tekli ve azota bağlı olan metil grubu protonları H_d , $H_{d'}$ $3,31\text{ ppm}$ ve $3,33\text{ ppm}'$ de ikili pik olarak gözlenmiştir.

Kütle spektrumunda (Ek 24) 238 M^+ piki, molekülden arka arkaya iki etil grubunun ayrılması ile oluşan 209 , 181 parçalanma pikleri ve diğer molekül parçalanma pikleri gözlenmektedir. GC-MS spektrumu yapıyı desteklemektedir.

						
--	--	---	---	--	--	--

Sonuç olarak bu tez çalışmasında 1,3-dimetilbarbitürik asit ile aldehytlerin kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiş, 5-alkiliden-1,3-dimetil barbitürik asitler katalizörsüz olarak sulu ortamda ve Lewis asitleri katalizörlüğünde sentezlenmiştir. Sulu ortamda gerçekleştirilen reaksiyon, ılıman koşullarda yüksek verimlerle 5-alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitlerin saf olarak sentezine imkan verirken, Lewis asit katalizörlü reaksiyonlarda ürünlerin saflaştırılma zorunluluğu bulunmaktadır. Sulu ortamda gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonunun, Lewis asit katalizörlü kondenzasyona diğer bir üstünlüğü, verimlerin yüksek olması ve organik çözücü gerektirmemesi nedeniyle çevre dostu bir reaksiyon olmasıdır. Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen 5-alkiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitler asidik koşullarda halkalaştırılmış, hedeflenen furo[2,3-d]pirimidin türevleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Halkalaşma reaksiyonları farklı asit/çözücü ortamlarında, farklı sürelerde denenmiş, reaksiyonun optimizasyonu gerçekleştirilmiş ve en iyi halkalaşma reaksiyonlarının derişik H_2SO_4/CH_2Cl_2 sisteminde kısa sürede (1-3saat), gerçekleştiği bulunmuştur.

Geliştirilen bu yöntem ile basit çıkış maddelerinden başlanarak furo[2,3-d] pirimidin türevleri iki basamakta ılıman koşullarda yüksek verimlerle sentezlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Ahluwalia, V. K. and Kaur, M. 1990. A convenient one step synthesis of 1,3-diaryl-6methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxofuro[2,3-d]pyrimidines. Synthetic Communication, 20 (7); 1063-1071
- Ahluwalia, V. K., Tyagi, R. and Kaur, M. 1990. Synthesis of 4-oxo-5,6-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxofuro[2,3-d]pyrimidines. Indian Journal of Chemistry, 29B; 566-567
- Ahluwalia, V. K., Gupta, C. and Mehta, V. D. 1991. An efficient synthesis of tetrahydrobenzofuro[2,3-d]pyrimidines. Indian Journal of Chemistry, 30B; 1137-1138
- Agrofoglio, L. A., Amblard, F., Aucagne, V., Guenot, P. and Schinazi, R. F. 2005. Synthesis and antiviral activity of novel acyclic nucleosides in the 5-alkynyl- and 6-alkylfuro[2,3-d]pyrimidine series. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13; 1239-1248

- Bhuyan P. J. and Devi, I. 2004. Stereoselective intramolecular hetero Diels-Alder reactions of 1-oxa-1,3-butadienes: a novel approach for the synthesis of complex annulated uracils. *Tetrahedron Letters*, 45; 7727-7728
- Bhuyan P. J. and Deb, M. L. 2005. Uncatalysed Knoevenagel condensation in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron Letters*, 46; 6453-6456
- Bolte, M.L., Crow, W. L. and Yoshida, S. 1982. Plant growth regulators in eucalyptus grandis. IV synthetic approaches to G-regulator analogues. *Aust. J. Chem.*, 35; 1411-1419.
- Brouillette, W. J. and Friedrich, J. D. 1984. Synthesis and carbon-13 NMR of unusual tricyclic barbituric acid derivative. *J. Org. Chem.*, 49; 3227-3230
- Campaigne, E. and Ellis, R. L. 1970. Novel amination reaction of dihydrofuro[2,3-d]pyrimidines (1). *Heterocycles*, 7; 43-49, Indiana
- Campaigne, E., Ho, J. and Bradford, M. 1970. Synthesis of some amino-substituted furanopyrimidines and styrylpyrimidines (1). *Heterocycles*, 7; 257-259, Indiana
- Conrad, M. and Guthzeit, M. 1882. Über Barbiturssäure-derivate. *Berichte*, 15; 2844
- Cope, C. C., Hartung, W. H., Hancock, E. M. and Crossley, F. S. 1940. The introduction of vinyl groups. IV. (Primary 1-alkenyl) Alkyl malonic esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 62; 314-316
- Dauzonne, D. and Launay, A. A. 1992. A convenient procedure for the preparation of 5,6-dihydro-6-nitro-5-phenylfuro[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and 5-phenylfuro[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones. *Tetrahedron*, 48 (15); 3069-3080
- Eger, K. Jalalian, M. and Schmidt, M. 1995. Steric fixation of bromovinyluracil: synthesis of furo[2,3-d]pyrimidine nucleosides. *J. Heterocyclic Chem.*, 32; 211
- Fisher, E. and Von Mering, J. 1903. Über eine neue Klasse von Schlafmitteln. *Therapie der Gegenwart*, 5; 97. *Therapie Monatshefte*, 17; 208
- Furukawa, S., Takada, M. and Castle, R. N. 1981. Pyrimidinylalkylthiols, furo[2,3-d]pyrimidines and derivatives (1a). *J. Heterocyclic Chem.*, 18; 581
- Gangjee, A., Devraj, R., McGuire, J. J., Kisliuk, R. L., Queener, S. F. and Barrows, L. R. 1994. Classical and nonclassical furo[2,3-d]pyrimidines as novel antifolates: Synthesis and biological activities. *J. Med. Chem.*, 37; 1169-1176

- Gangjee, A., Guo, X., Queener, S.F., Cody, V., Galitsky N., Luft, J. R. and Pangborn, W. 1998. Selective pneumocystis carinii dihydrofolate reductase inhibitors: Design, synthesis and biological evaluation of new 2,4-diamino-5-substituted-furo[2,3-d]pyrimidines. J. Med. Chem., 41; 1263-1271
- Gangjee, A., Zeng, Y., McGuire, J.J. and Kisliuk, R. L. 2000. Effect of C9-methyl substitution and C8-C9 conformational restriction on antifolate and antitumor activity of classical 5-substituted 2,4-diaminofuro[2,3-d]pyrimidines. J. Med. Chem., 43; 3125- 3133
- Gangjee, A., Zeng, Y., McGuire, J. J. and Kisliuk, R.L. 2005. Synthesis of classical, four-carbon bridged 5-substituted furo[2,3-d]pyrimidine and 6-substituted pyrrolo[2,3-d] pyrimidine analogues as antifolates. J. Med. Chem., 48; 5329-5336
- Gewald, K. 1966. Über die reaktion von α -hydroxy-ketonen mit malodinitril. Chem. Ber., 99(3); 1002- 1007, Germany
- Görlitzer, K. und Bovender, K. 1991. Zur bromometrischen Bestimmung von Secobarbital-natrium Arc. Pharm.(Weinheim), 325; 291-295
- Görlitzer, K. und Bovender, K. 1991. Zur bromometrischen Bestimmung von Vinylbital. Arc. Pharm.(Weinheim), 325; 333-334
- Güllü, M. 1993, Doktora tezi, Londra Üniversitesi, İngiltere
- Güllü, M., Uzun, S. and Yalçın, S. 2003. Cyclisation of 3-alkenylpyrido[1,2-a]pyrimidines to furo[2,3-d]pyrido[1,2-a]pyrimidines. Tetrahedron Letters, 44; 1939-1941, Ankara. Turkey
- Jursic, B. S. 2001. A simple method for Knoevenagel condensation of α,β -conjugated and aromatic aldehydes with barbituric acid. J. Heterocyclic Chem., 38; 655
- Jursic, B. and Stevens, E. D. 2004. Preparation of nitrogen heterocycles of spiro[furo[2,3-d]-pyrimidine]pyrimidine derivatives. Synthetic Communication, 34 (21); 3915-3923
- Johannsen, F., Jorgensen, A., El-Bayouki, K. A. M. and Pedersen, E. B. 1986. Preparation and alkylation of furo[2,3-d]pyrimidin-4-amines. Chemica Scripta, 26; 337-342
- Kawahara, N. and Nakajima, T. 1984. Simple syntheses of pyrrolo- and fuopyrimidine derivatives. Heterocycles, 22(10); 2217-2220

- Kawahara, N., Nakajima, T., Itah, T. and Ogura, H. 1985. Simple syntheses of 1,3-dialkylpyrrolo- and furopyrimidines. *Chem. Pharm. Bull.*, 33(11); 4740-4748
- Kobayashi, K., Tanaka, H., Tanaka, K., Yoneda, K., Morikawa, O. and Konishi, H. 2000. One-step synthesis of furo[2,3-d]pyrimidine-2,4-(1H,3H)-diones using the CAN-mediated furan ring formation. *Synthetic Communication*, 30 (23); 4277-4291
- Kurosawa, K., Nishino, H., Qian, C. Y. and Korp, J. D. 1993. Manganese(II) acetate-mediated double 2-hydroperoxyalkylations of barbituric acid and its derivatives. *J. Org. Chem.*, 58; 4448-4451
- Loofbourow, J. K. and Stimson, M. M. 1940. Ultra-violet absorption spectra of nitrogenous heterocyclic compounds. Part 1: Effect of pH and irradiation on the spectrum of barbituric acid. *J. Amer. Chem. Soc.* 1940, 1275-1277
- Macleod, J. K., Thomson, J. B. and Djerassi, C. 1967. Mass spectrometry in structural and stereochemical problems. Possible operation of tautomerism before and after electron-impact induced fragmentation of molecular ions. *Tetrahedron*, 23; 2045-2103
- Majumdar, K. C. and Samanta, S. K. 2002. Synthesis of pyrimidine-annelated heterocycles: regioselective heterocyclization of 5-(cyclohex-2-enyl)-1,3-dimethyl-6-hydroxyuracil [1]. *Monatshefte für Chemie*, 133; 1187-1192, India
- Maruoka, H., Yamazaki, M. and Yamagata, K. 1994. Synthesis of 3-acyl-5,6-dihydro-2-phenylthieno(-furo-)[2,3-d]pyrimidin-4[3H]-ones. *Liebigs Ann. Chem.*, 993-997
- McGuigan, C., Brucki, H., Blewett, S., Carangio, A., Erichsen, J. T., Andrei, G., Snoeck, R., Clercq, E. D. and Balzarini, J. 2000. Highly potent and selective inhibition of varicella-zoster virus by bicyclic furopyrimidine nucleosides bearing an aryl side chain. *J. Med. Chem.*, 43; 4993-4997
- McGuigan, C., Luoni, G. M., Andrei, G., Snoeck, R., Clercq, E. D. and Balzarini, J. 2004. Bicyclic nucleoside inhibitors of varicella-zoster virus modified on the sugar moiety: 3' and 5' derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 15; 333-341

- Nishino, H., Kurosawa, K. and Kajikawa, S. 2001. Convenient construction of hexahydrobenzo[b]furan skeleton containing heteroatoms. Choice of Mn(III)- and Ce(IV)- based radical cyclization. *Heterocycles*, 54 (1); 171-183
- Reisch, J. und Bathe, A. 1987. *Acetylenchemie* 6. Mitt.: Propinylierung von N-methylbarbitursäuren nach dem PTC- und phosphoroxychlorid-verfahren-nachweis zweier mechanismen bei der chromenbildung von pyrano[3,2-c]chinolin-alkaloiden. *J. Heterocyclic Chem.*, 24; 1409
- Sayed, E. and Badawey, A. M. 1996. Synthesis and vitro evaluation of some new pyrimidines and related condensed ring systems as potential anticancer agents. *J. Heterocyclic Chem.*, 33; 229
- Schrage, A. and Hitchings, G. 1951. Studies on condensed pyrimidine systems. VIII (1). The 5,6-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidine ring system. *Journal of Organic Chem.*, 1153-1158
- Shaabani, A., Teimori, M. B. and Bijanzadeh, H. R. 2002. One-pot three component condensation reaction in water: an efficient and improved procedure for the synthesis of furo[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones. *Tetrahedron Letters*, 43; 9151-9154
- Shishoo, C. J., Devani, M. B., Bhadti, V. S., Jain, K. S. and Ananthan, S. 1990. Reaction of nitriles under acidic conditions. Part VI. Synthesis of condensed 4-chloro- and 4-aminopyrimidines from ortho- aminonitriles. *J. Heterocyclic Chem.*, 27; 119
- Smissman, E. E. and Robinson, R. A. 1970. The prevost reaction with 5-substituted 5-allylbarbituric acids. *J. Org. Chem.*, 35 (10); 3532-3534
- Verhe, R., Kimpe, D. N., Courtheyn, D., Buyck, L. D. and Schamp, N. 1982. Acid catalyzed ring closure reactions of electrophilic alkenes. *Tetrahedron*, 38 (24); 3649-3660
- Villemin, D. and Labiad, B. 1990. Clay catalysis: Dry condensation of barbituric acid with aldehydes under microwave irradiation. *Synthetic Communication*, 20 (21); 3333-3337
- Wamhoff, H. und Thiemig, H. A. 1985. Vergleichende untersuchungen an heterocyclischen β -enaminonitrilen. Synthese heterokondensierter pyrimidine. *Chem. Ber.*, 118; 4473-4485

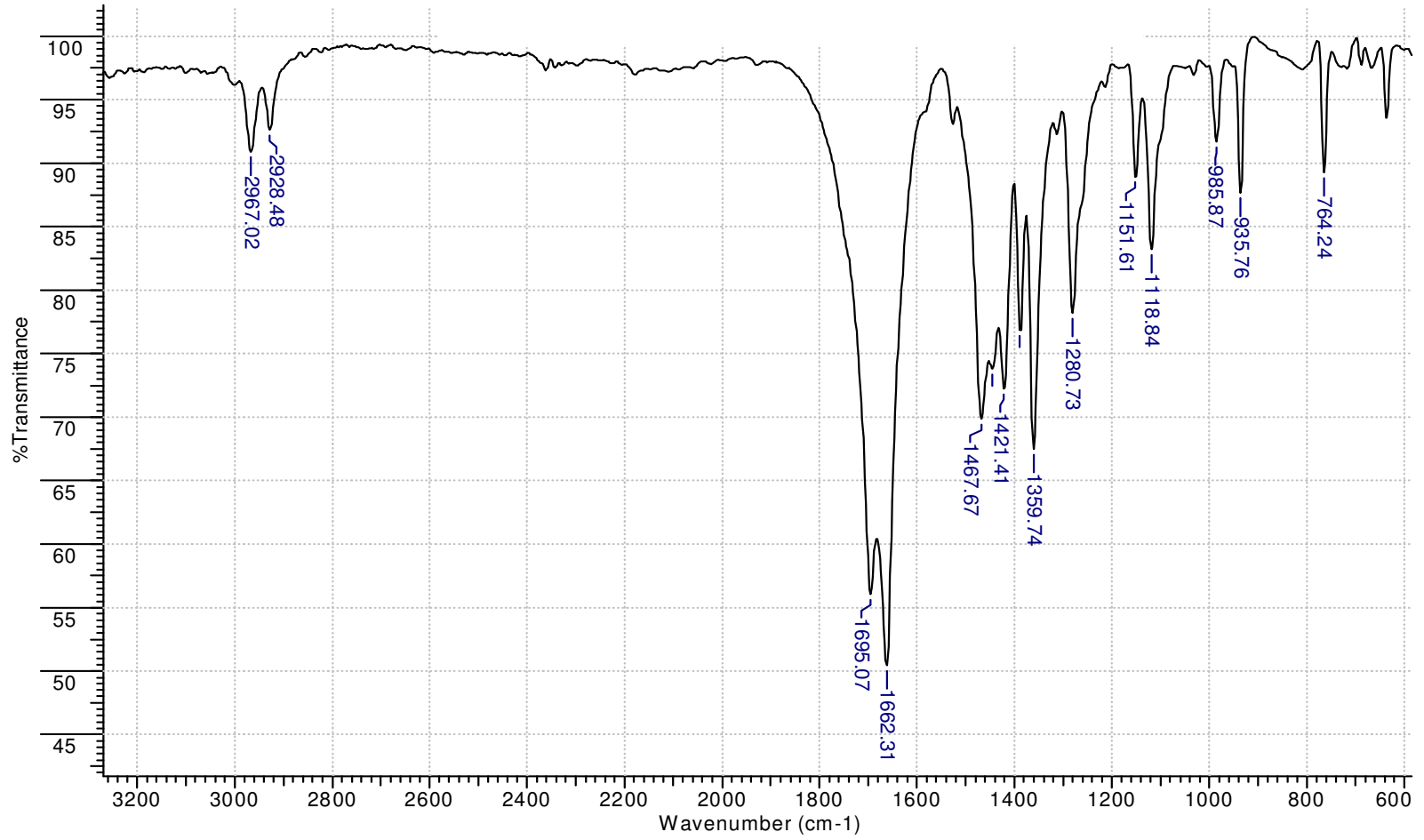
Wolfers, H., Kraatz, U. und Korte, F. 1973. Zur reaktion von α -acyl- und α -alkoxyathyliiden- β,γ -butenoliden mit amidinen, guanidinen und hydrazinen. Chem. Ber., 106; 874-881

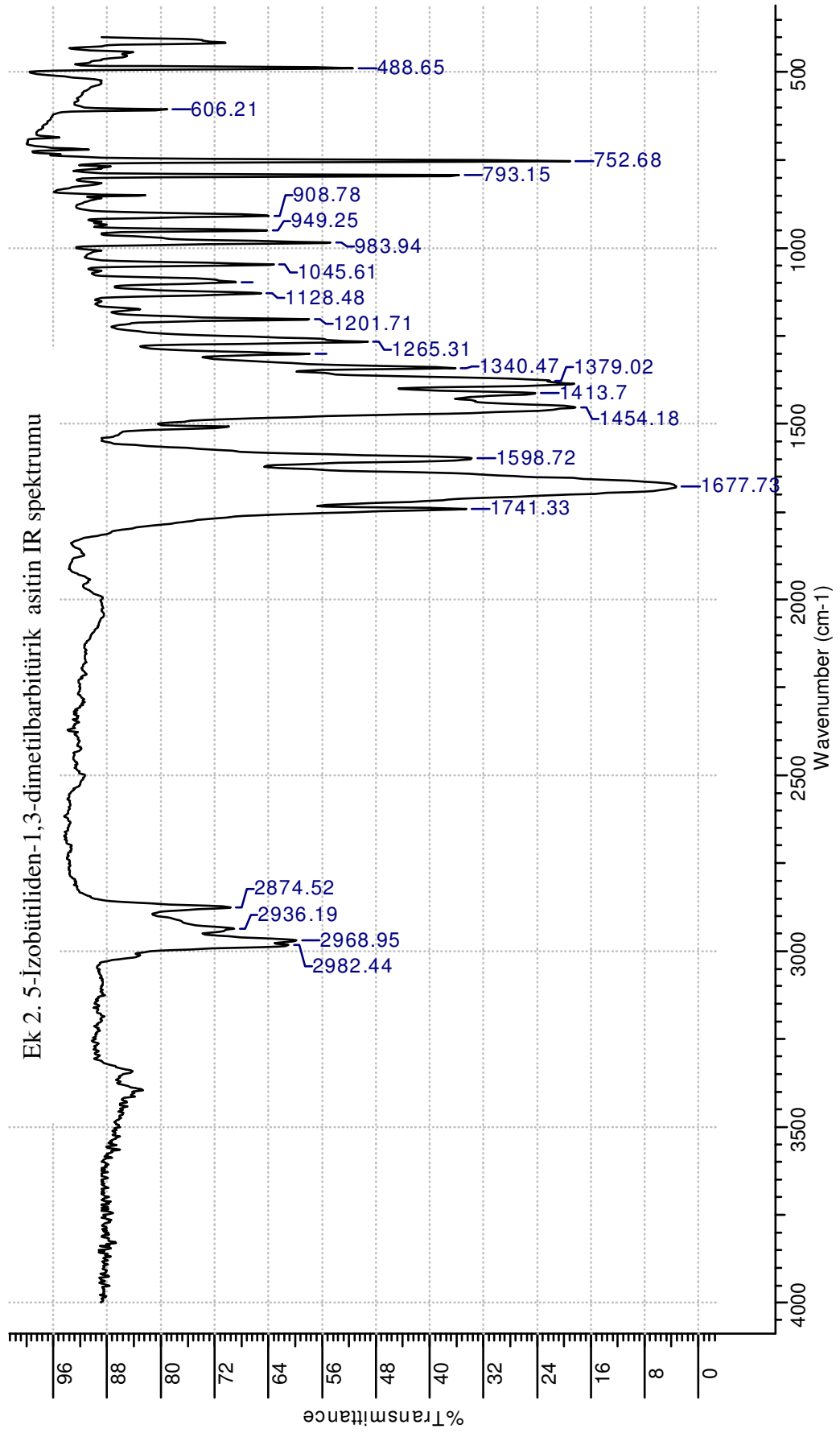
EKLER

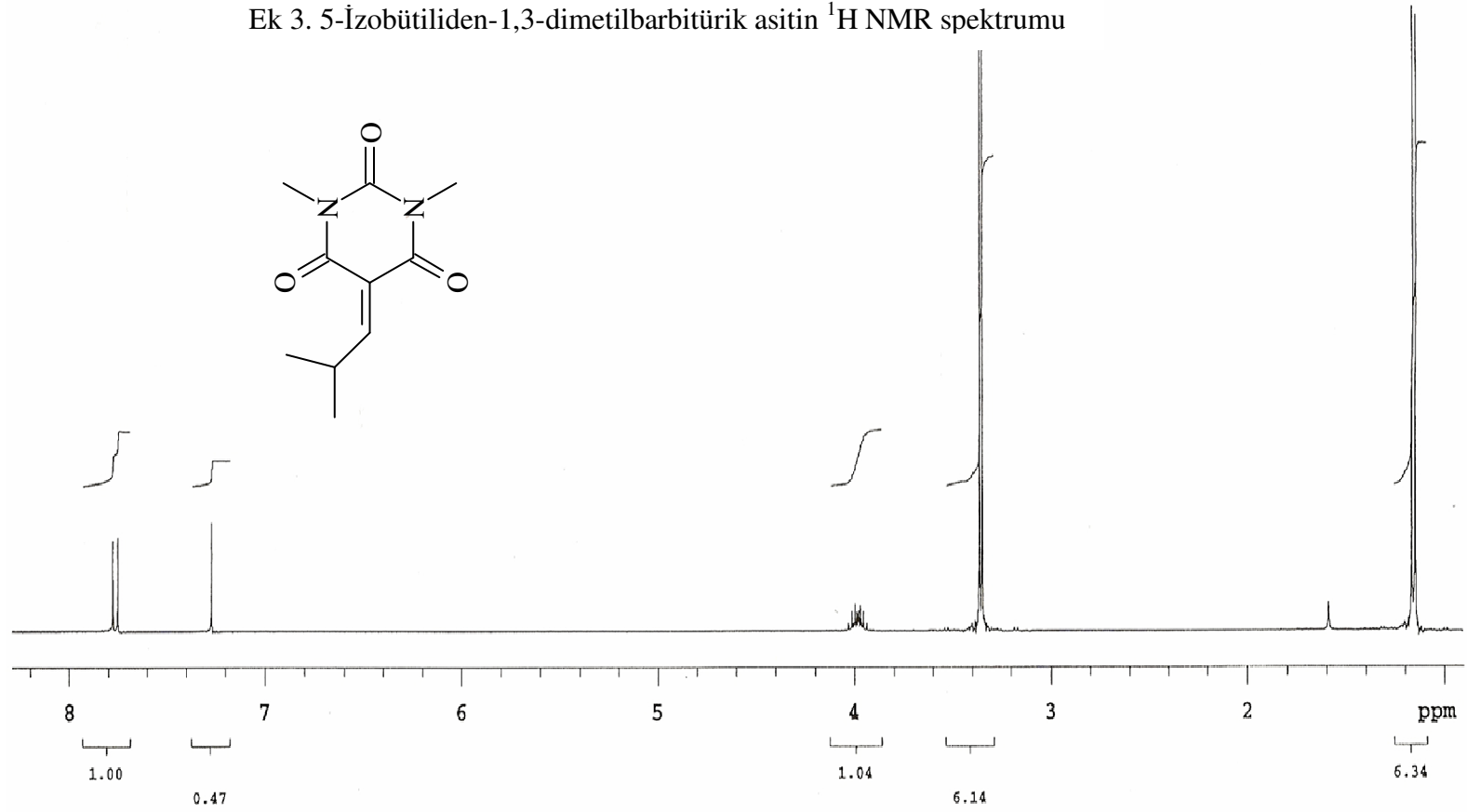
Ek 1 1,3-Dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu.....	75
Ek 2 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu	76
Ek 3 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H NMR spektrumu.....	77
Ek 4 5-İzobütiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu.....	78
Ek 5 Dibarbitürat türevinin IR spektrumu.....	79
Ek 6 Dibarbitürat türevinin ¹ H NMR spektrumu.....	80
Ek 7 Dibarbitürat türevinin ¹³ C NMR spektrumu	81
Ek 8 5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu ...	82
Ek 9 5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H-NMR spektrumu.....	83
Ek 10 5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asidin GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	84
Ek 11 5-(2-Etilbutiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu	85
Ek 12 5-(2-Etilbutiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H-NMR spektrumu	86
Ek 13 2-(2-Etilbutiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	87
Ek 14 5-(3-Fenilpropiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹ H-NMR spektrumu	88
Ek 15 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun	

IR spektrumu.....	89
Ek 16 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ¹ H-NMR spektrumu	90
Ek 17 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ¹³ C-NMR spektrumu	91
Ek 18 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	92
Ek 19 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d] pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun IR spektrumu	93
Ek 20 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d] pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun ¹ H-NMR spektrumu.....	94
Ek 21 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d] pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu.....	95
Ek 22 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun IR spektrumu.....	96
Ek 23 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ¹ H-NMR spektrumu	97
Ek 24 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu	98

Ek 1. 1,3-Dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu

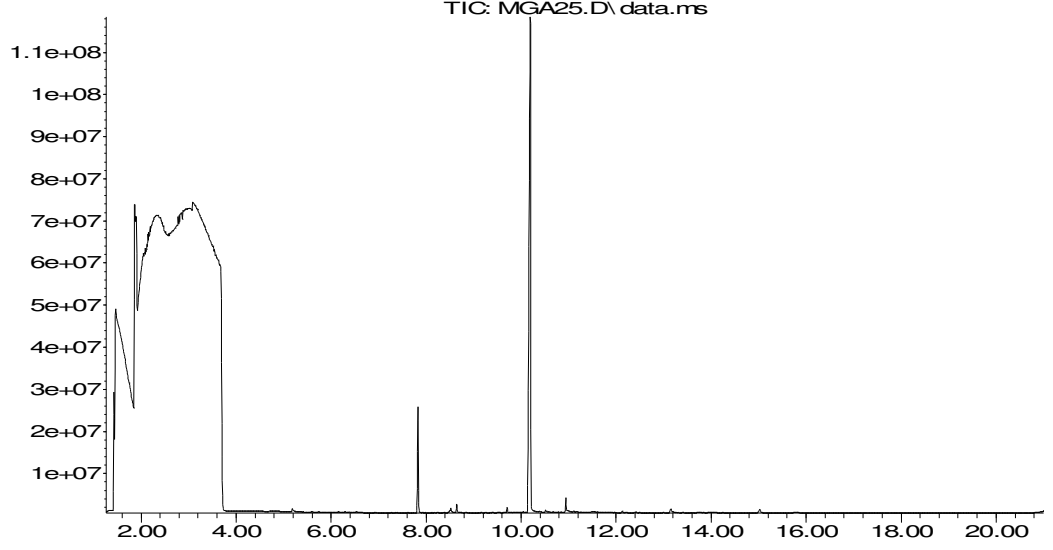




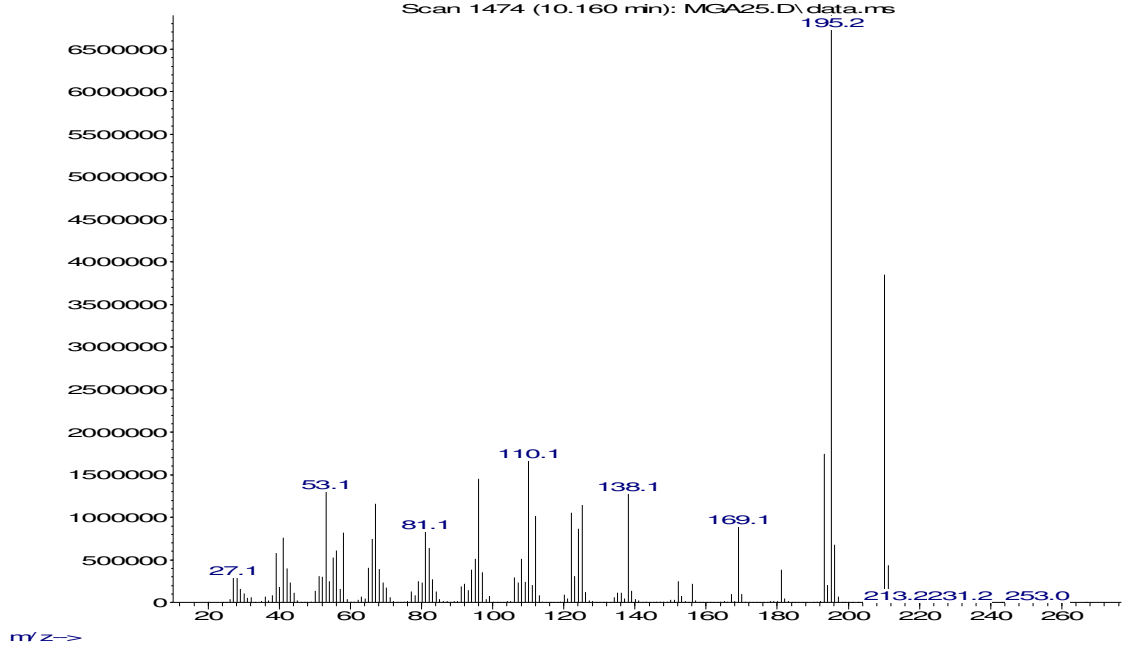
Ek 3. 5-İzobütülden-1,3-dimetilbarbitürik asitin ^1H NMR spektrumu

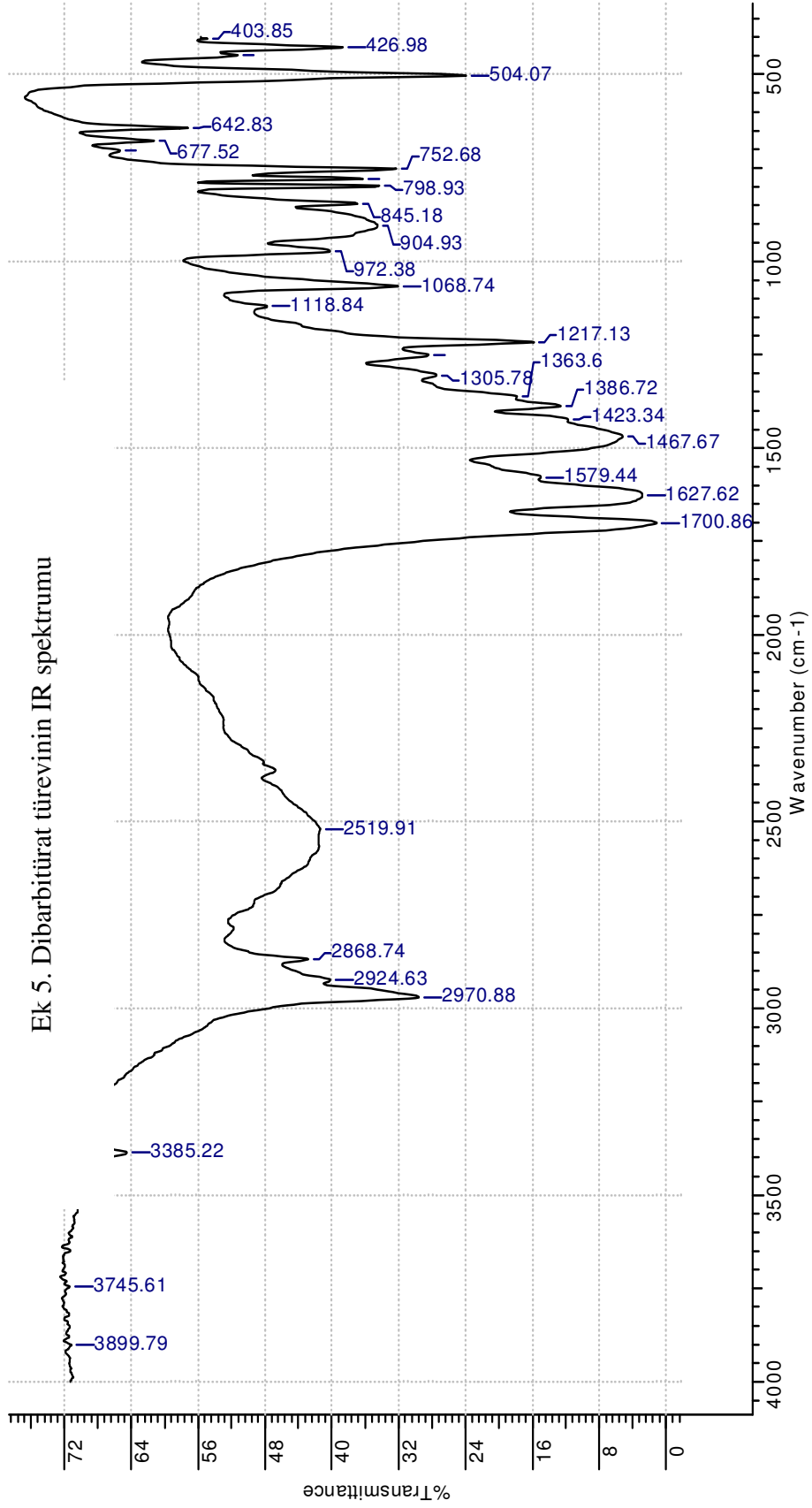
Ek 4. 5-İzobütülden-1,3-dimetilbarbitürük asitin GC-MS Kromatogramı ve kütle spektrumu

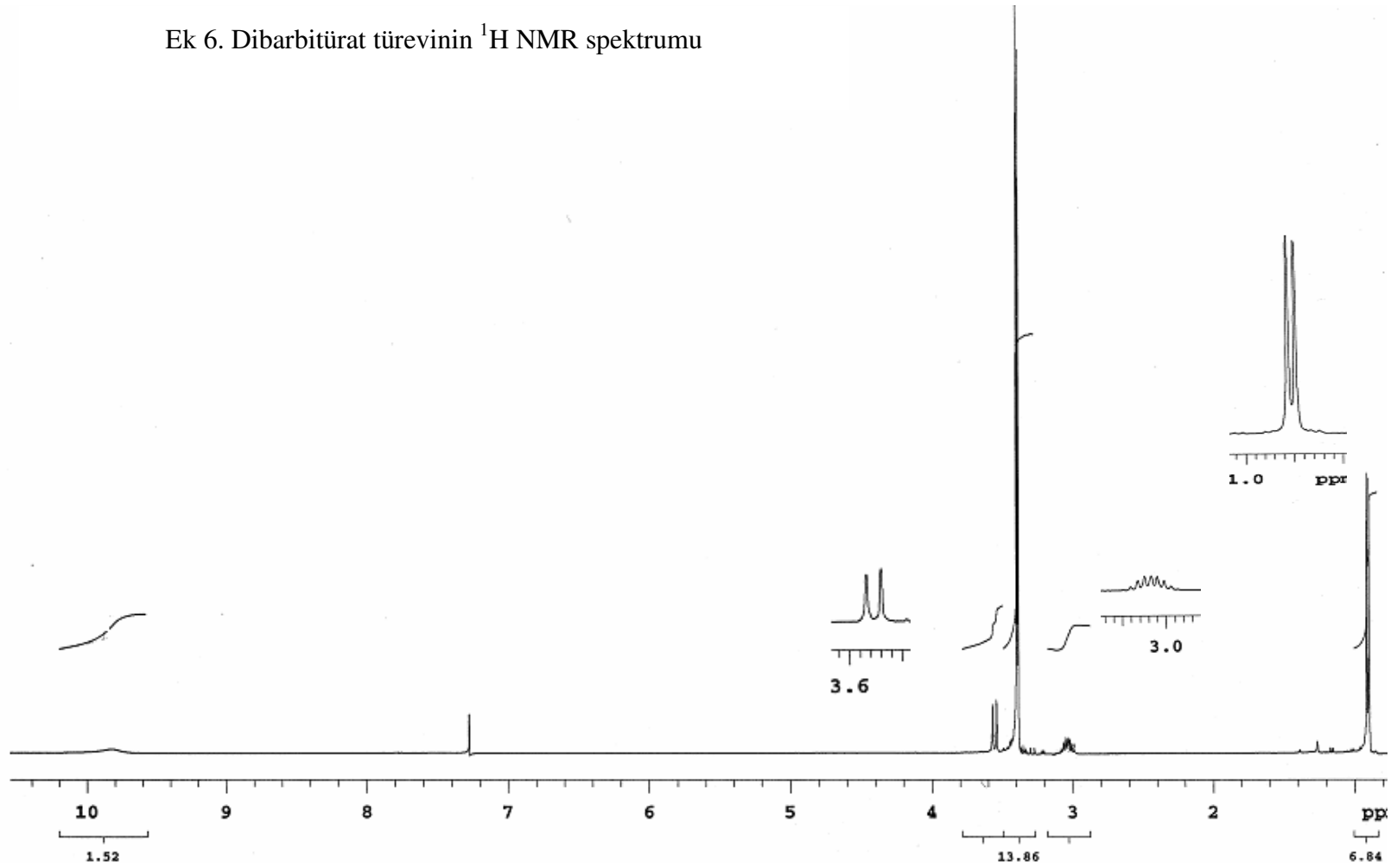
Abundance



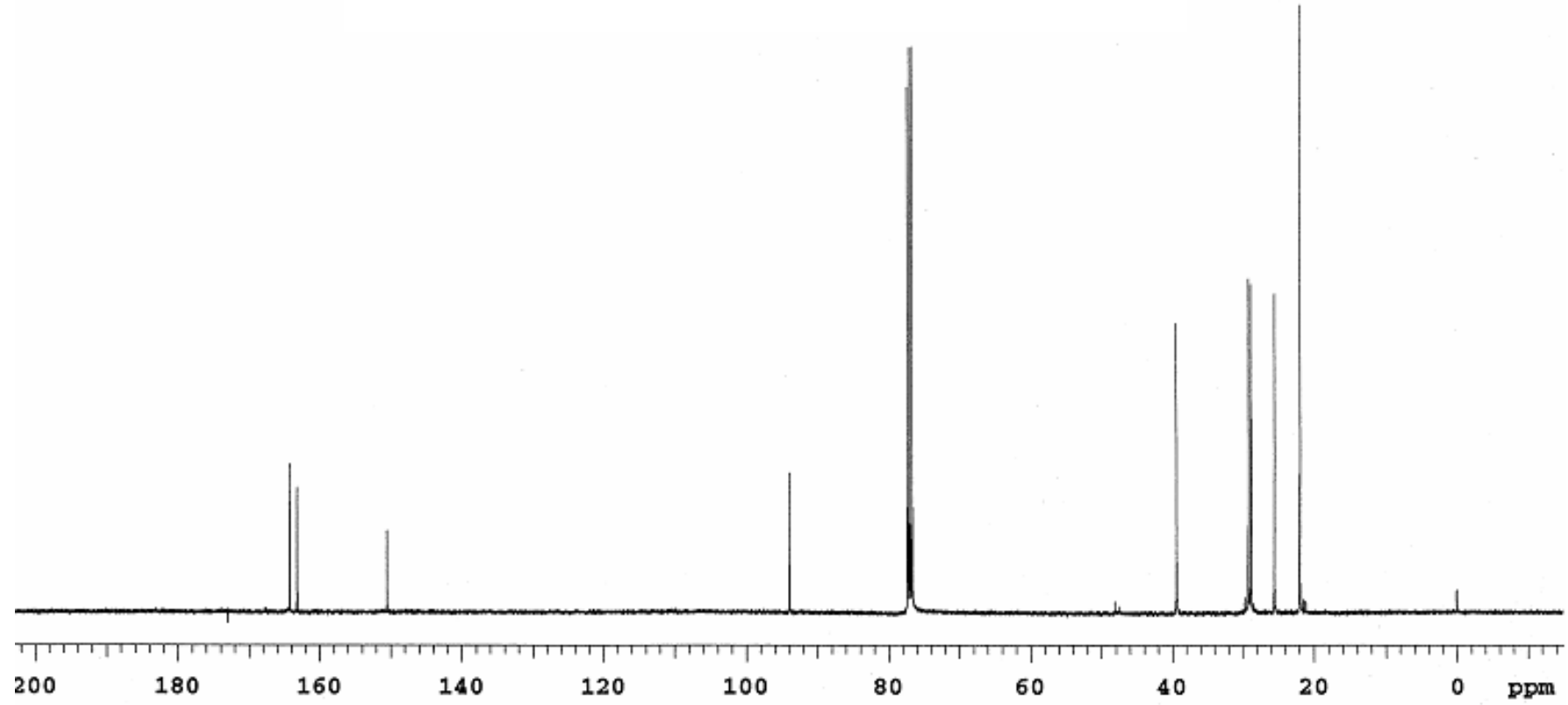
Abundance



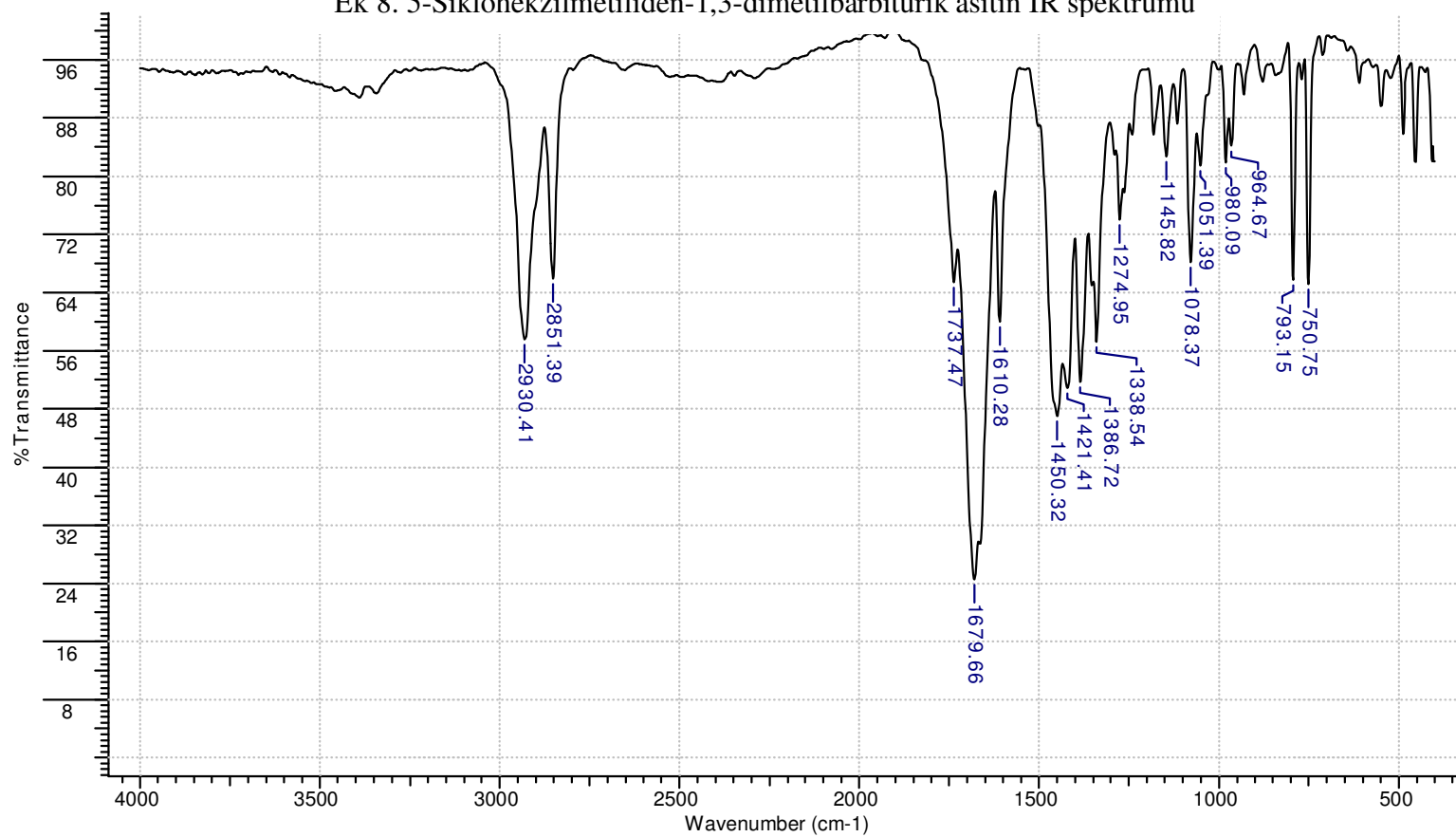


Ek 6. Dibarbitürat türevinin ^1H NMR spektrumu

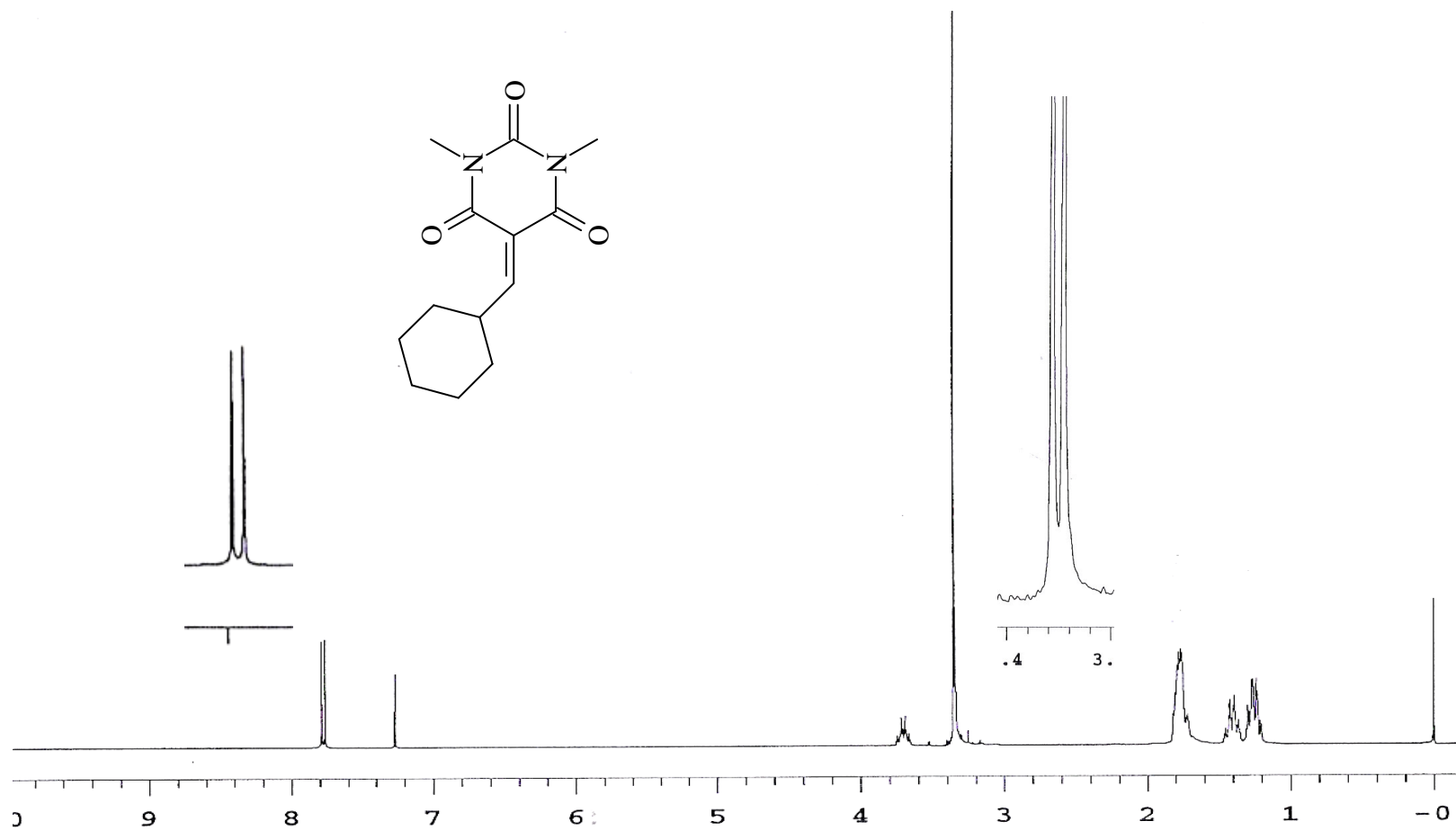
Ek 7. Dibarbitürat türevinin ^{13}C NMR spektrumu



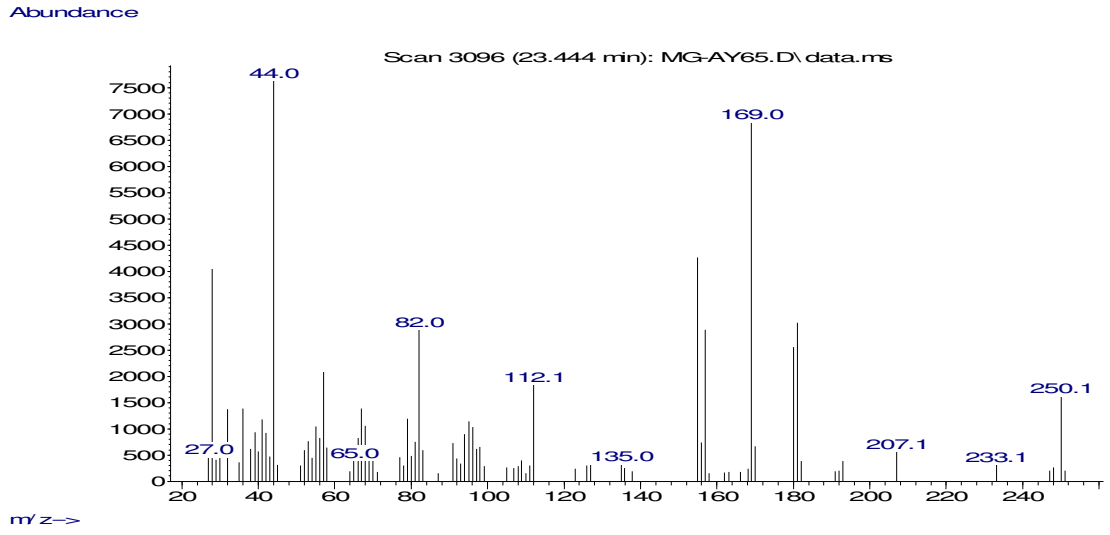
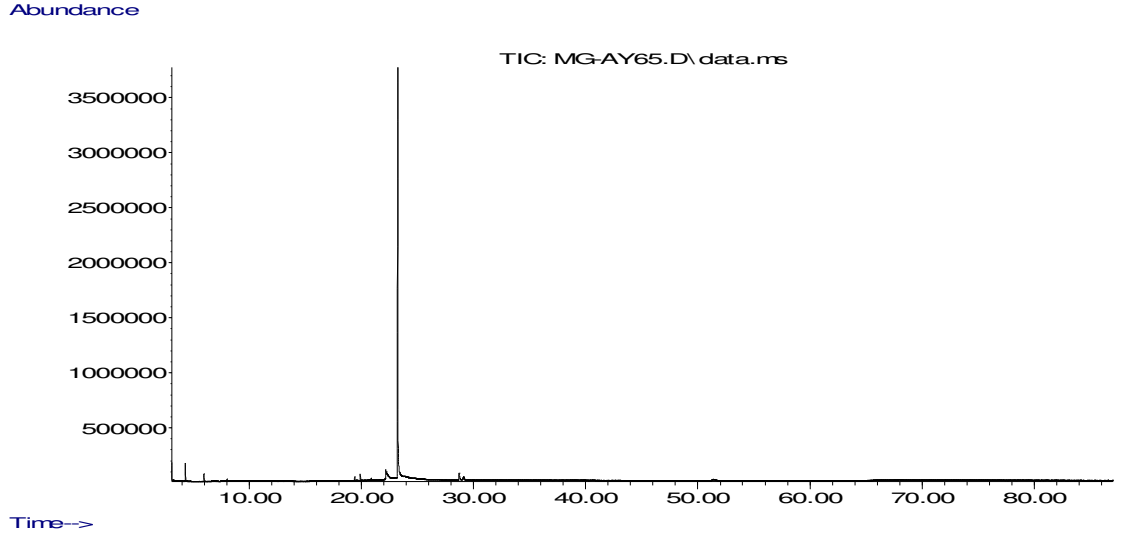
Ek 8. 5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürik asitin IR spektrumu



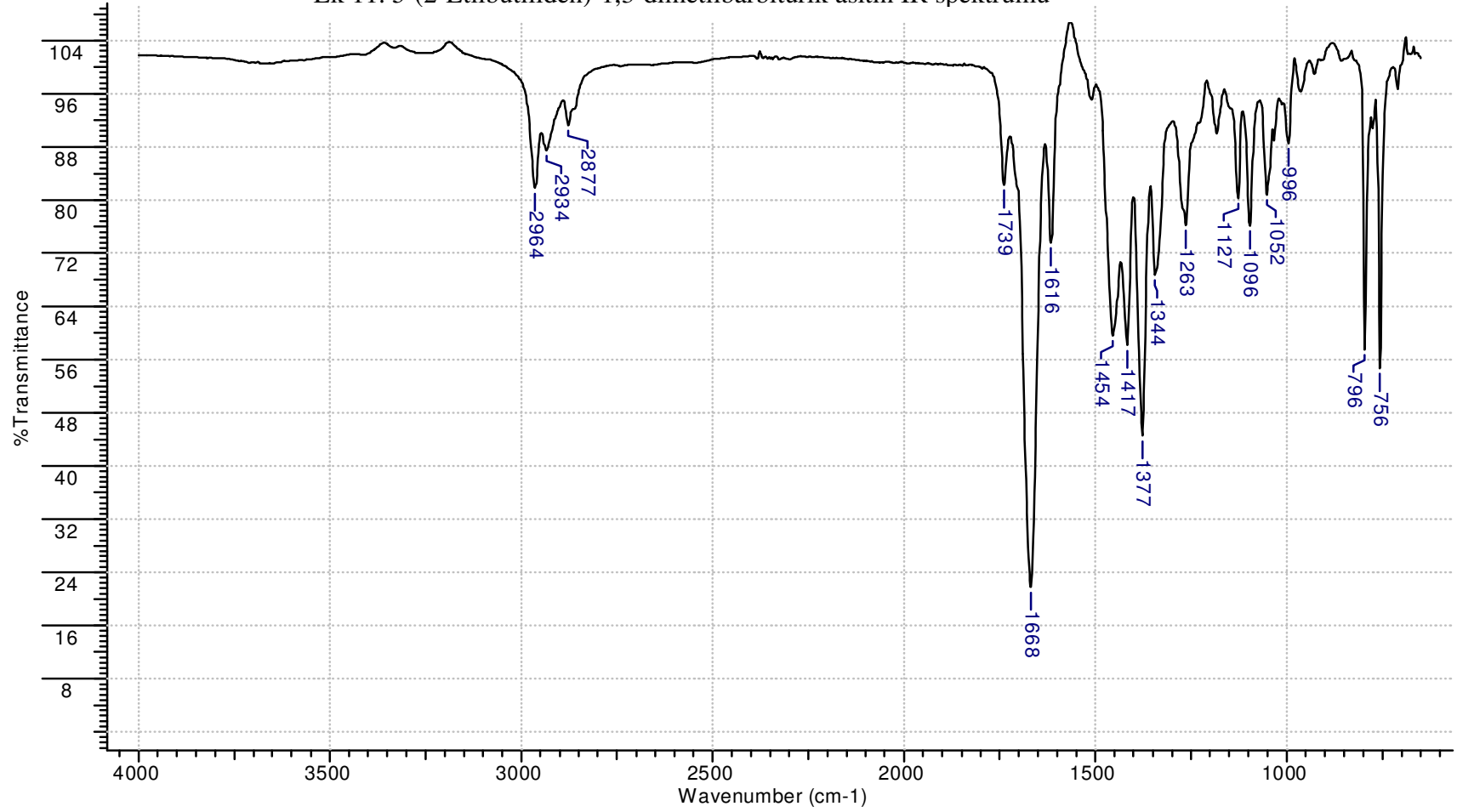
Ek 9. 5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürük asitin 1H-NMR spektrumu



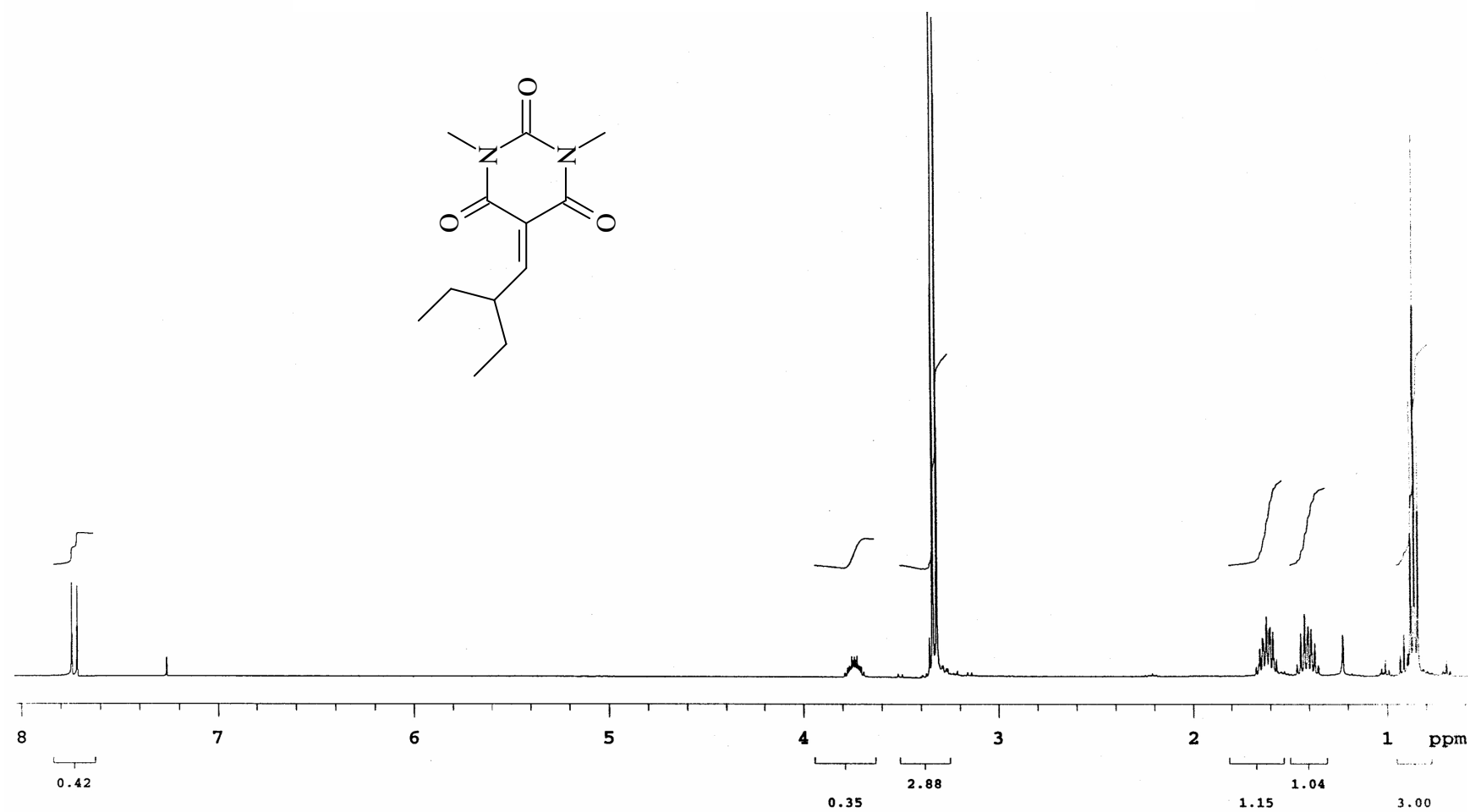
Ek 10. 5-Sikloheksilmetiliden-1,3-dimetilbarbitürük asitin GC-MS Kromatogramı ve kütle spektrumu



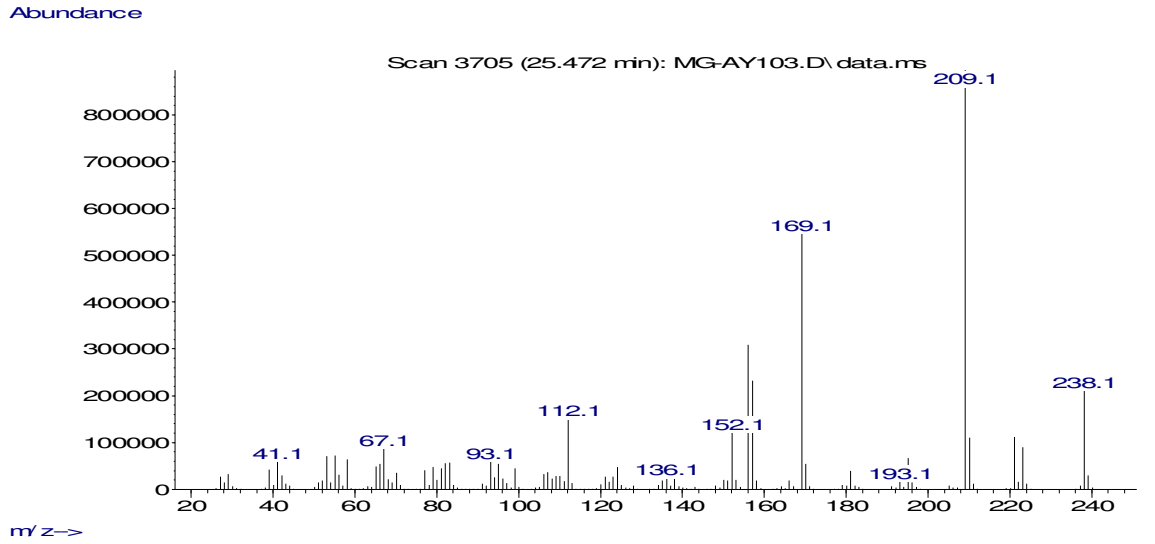
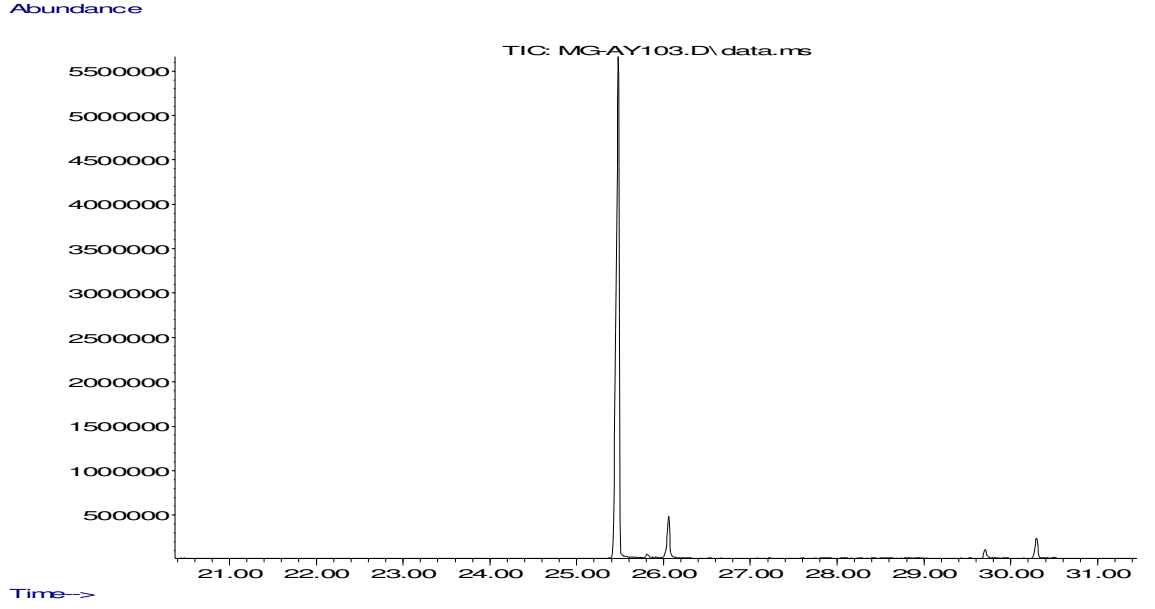
Ek 11. 5-(2-Etilbütülden)-1,3-dimetilbarbitürük asitin IR spektrumu



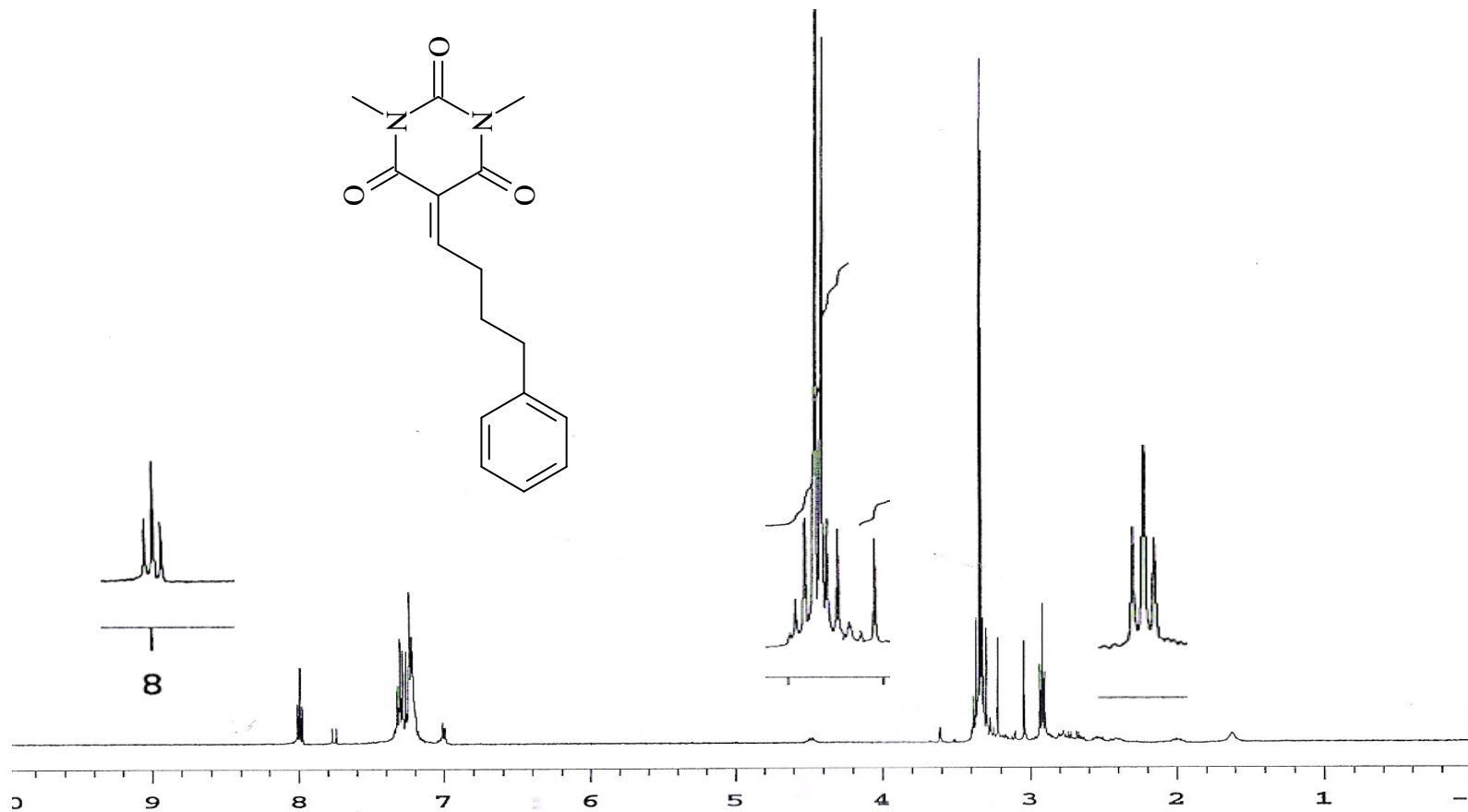
Ek 12. 2-Etilbutiliden-1,3-dimetilbarbitürük asitin 1H-NMR spektrumu



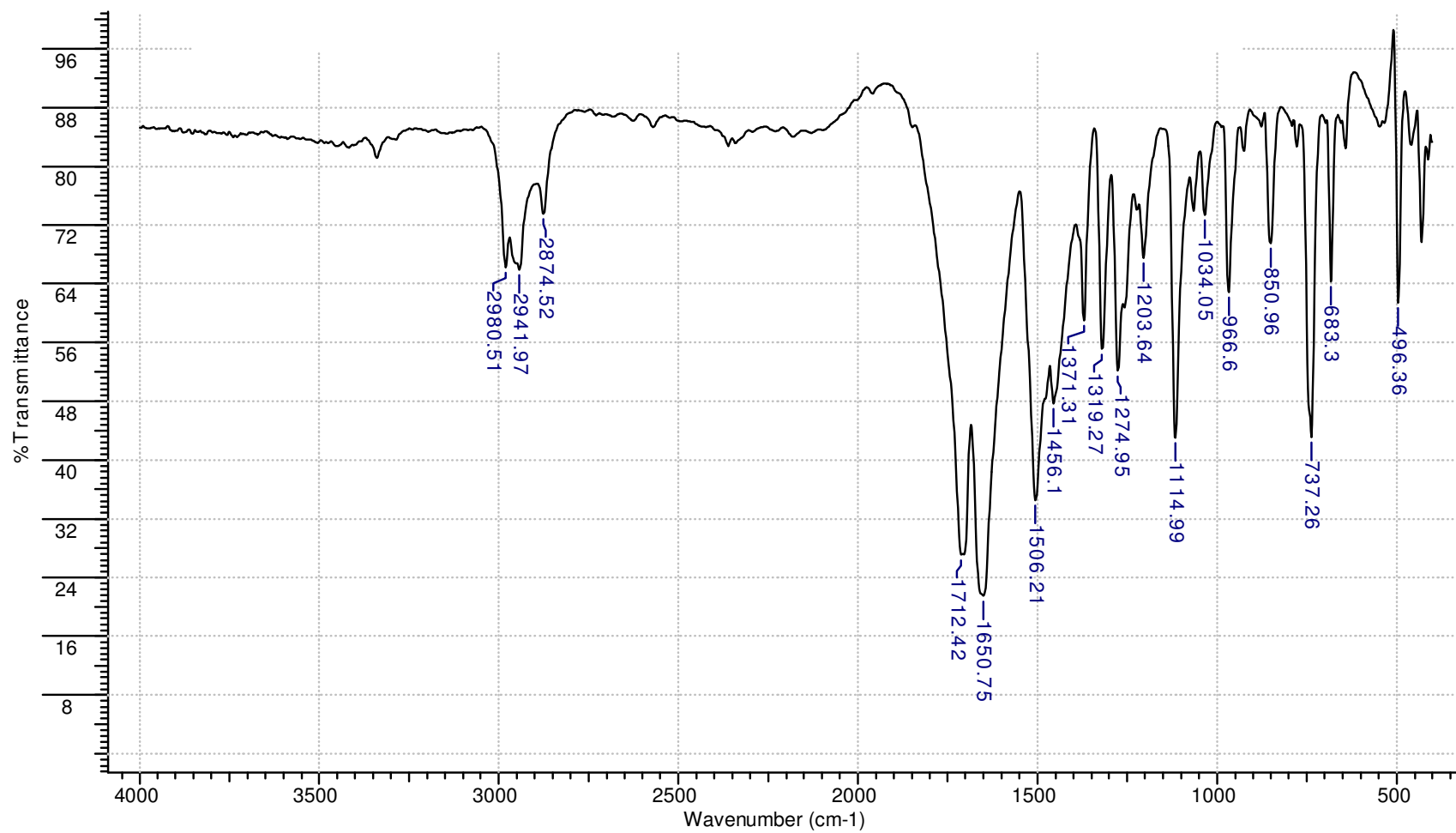
Ek 13. 5-(2-Etilbütülden)-1,3-dimetilbarbitürük asitin GC-MS Kromatogramı ve kütle spektrumu



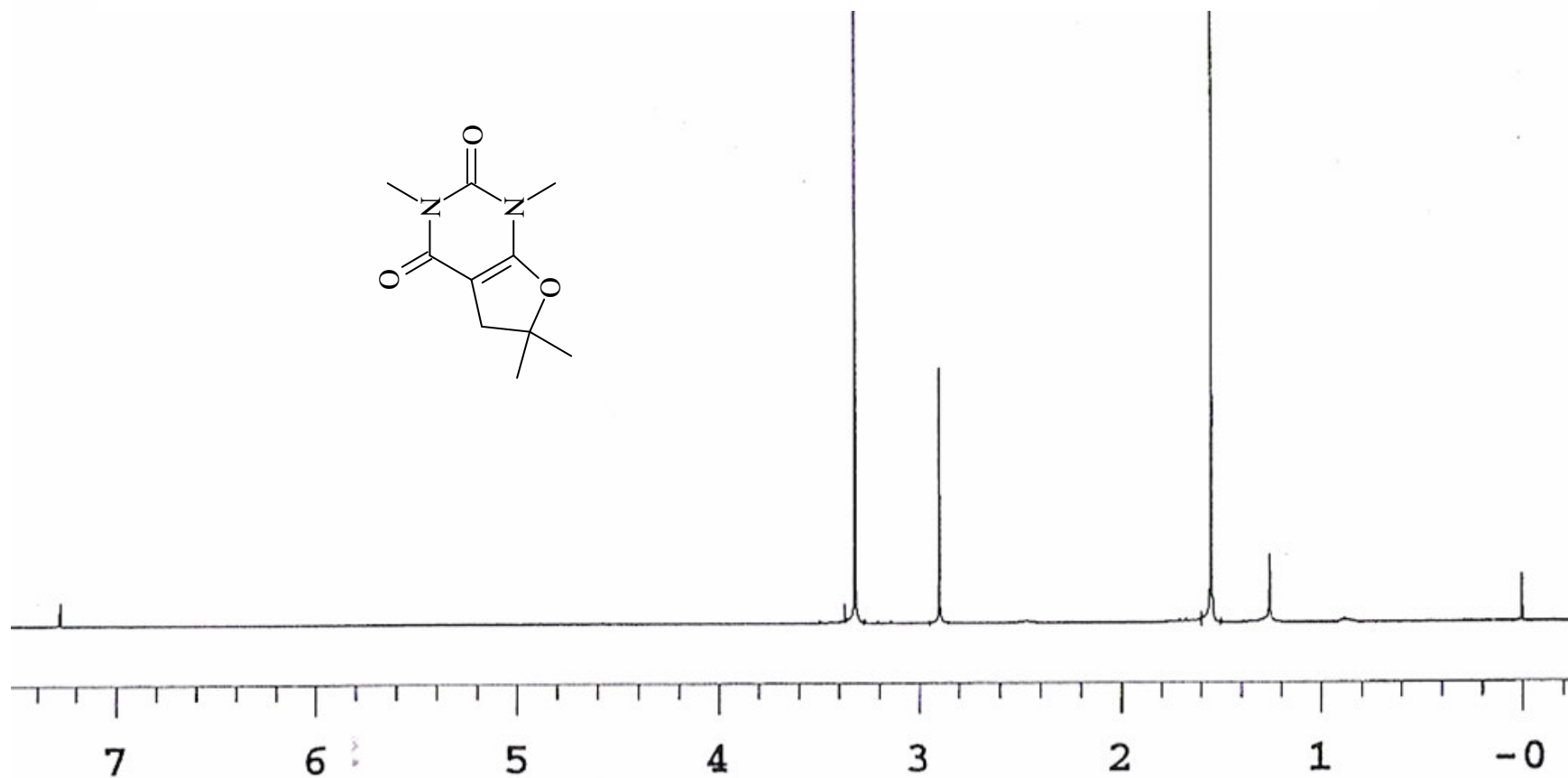
Ek 14. 5-(3-Fenilpropiliden)-1,3-dimetilbarbitürik asitin ¹H-NMR spektrumu



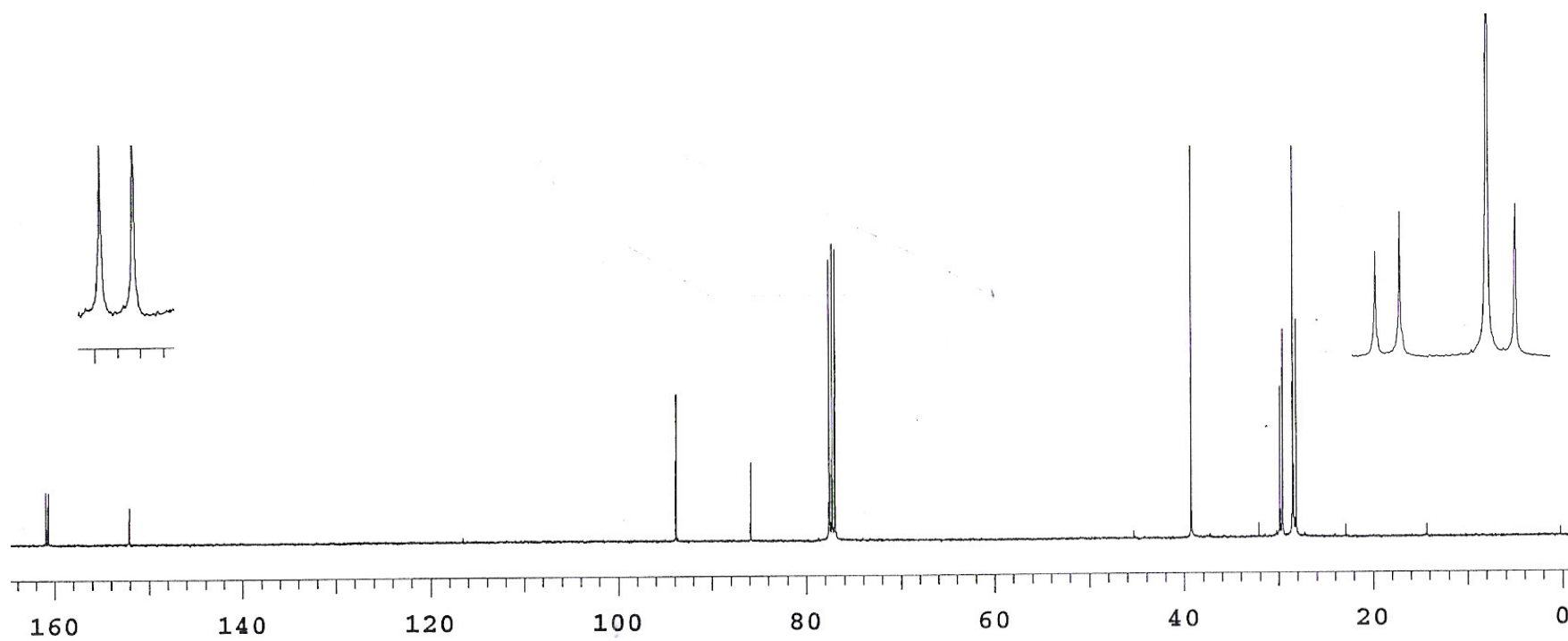
Ek 15. 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun IR spektrumu



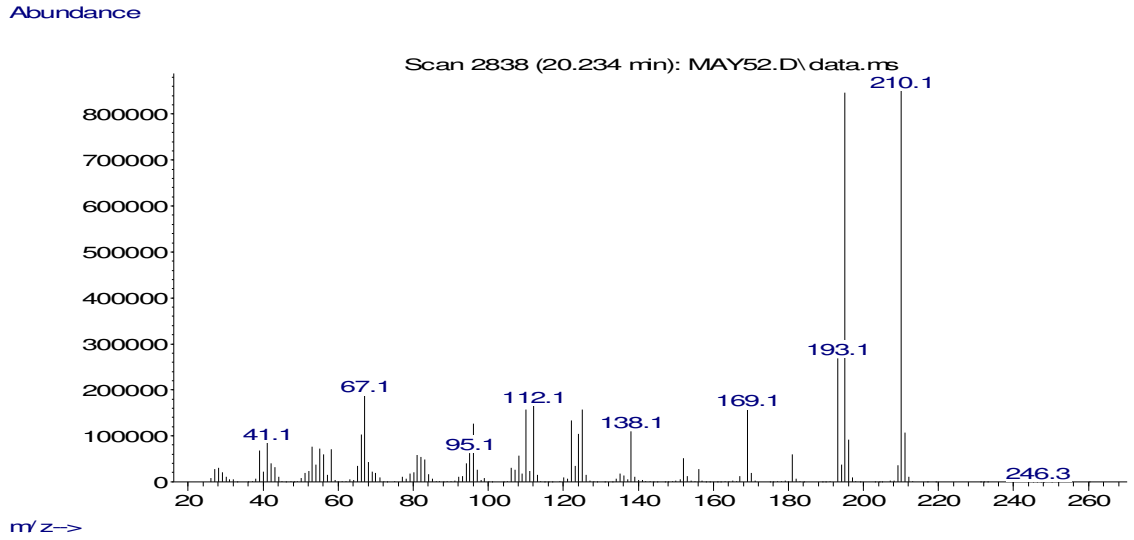
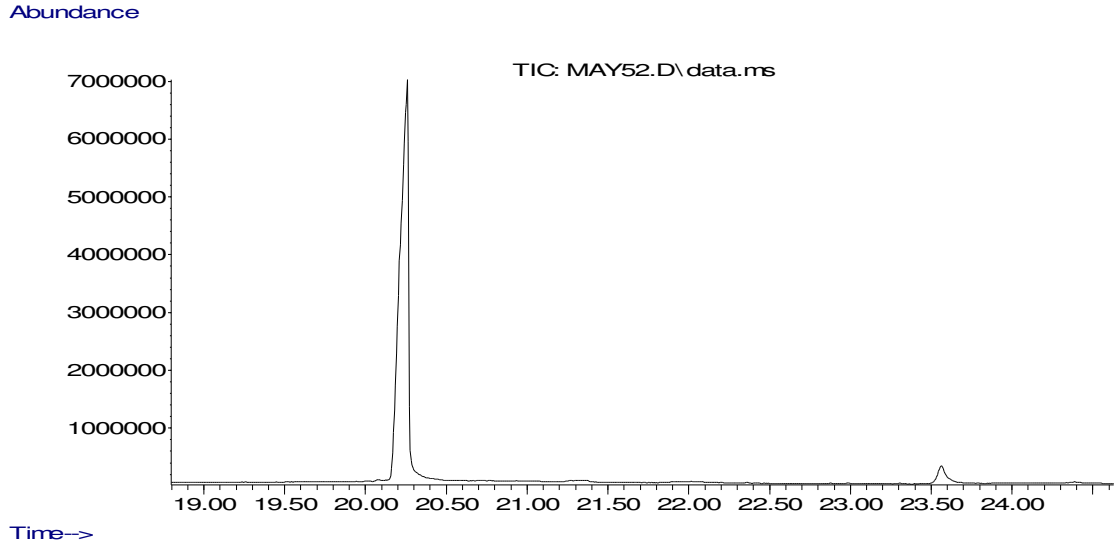
Ek 16. 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ^1H NMR spektrumu



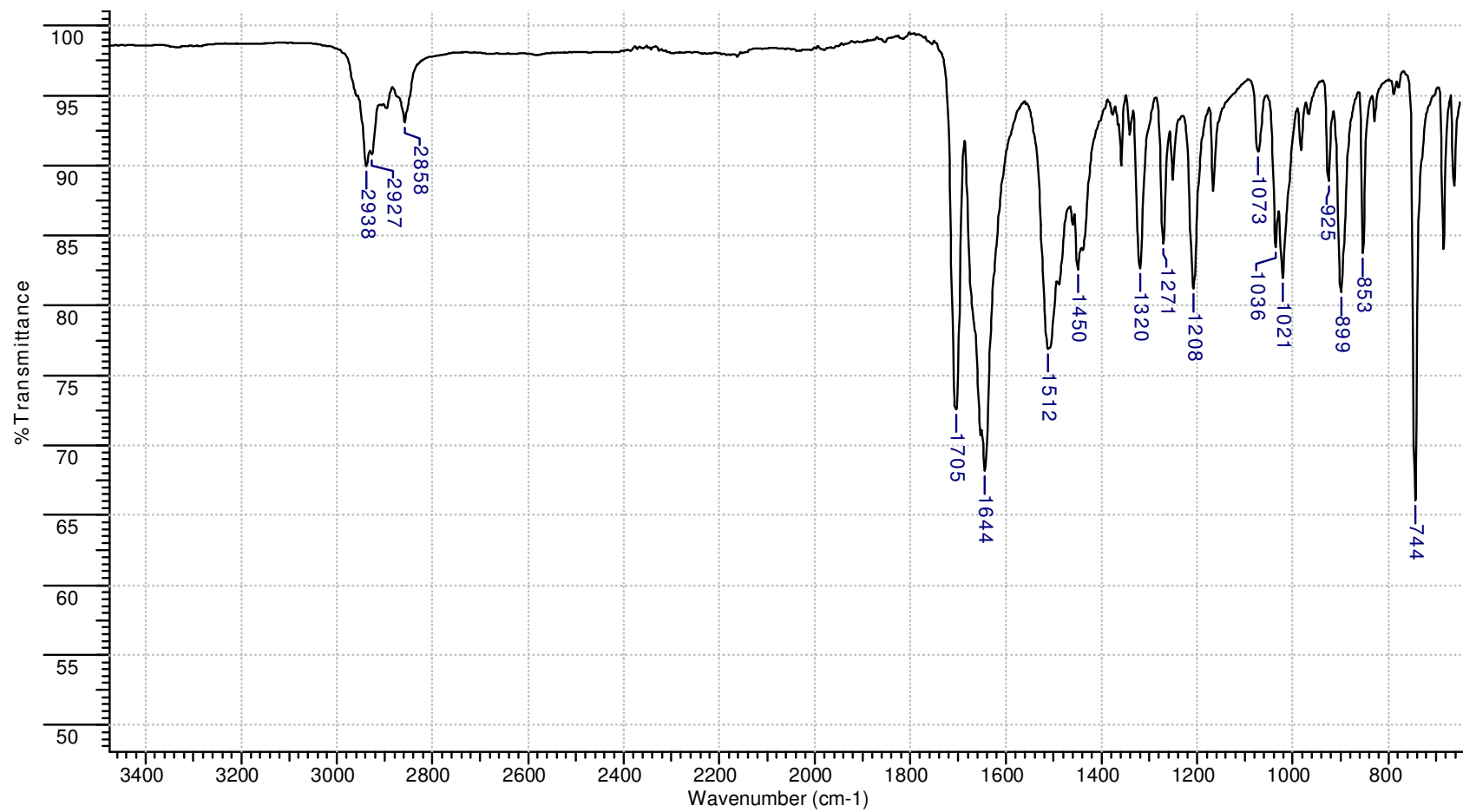
Ek 17. 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ^{13}C NMR spektrumu



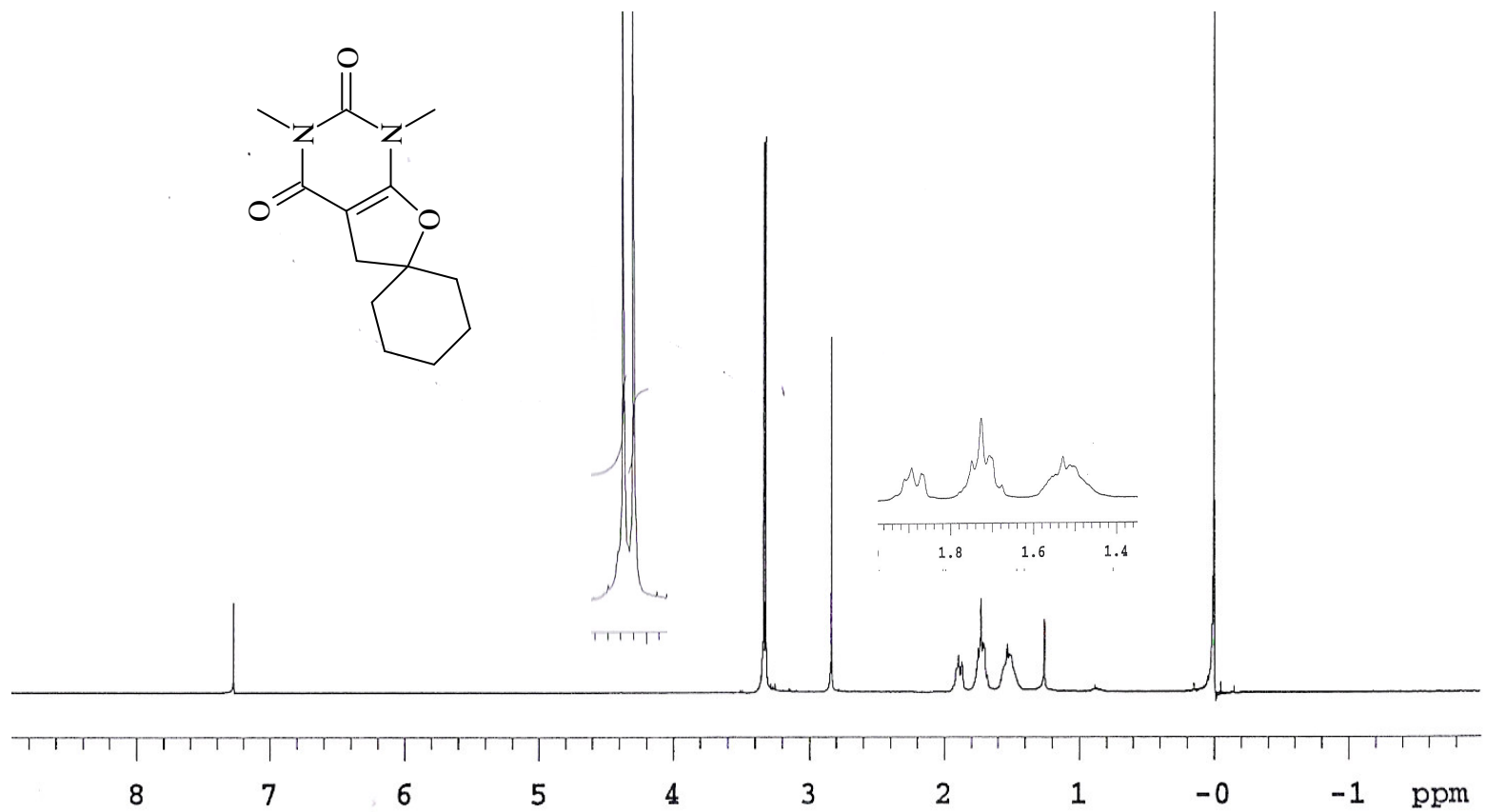
Ek 18. 5,6-Dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu



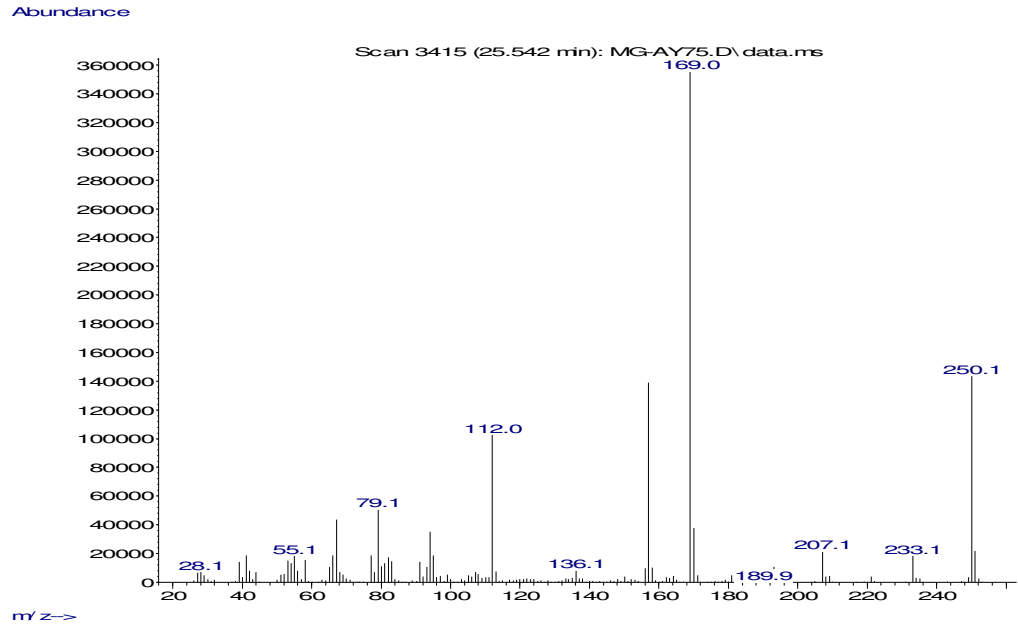
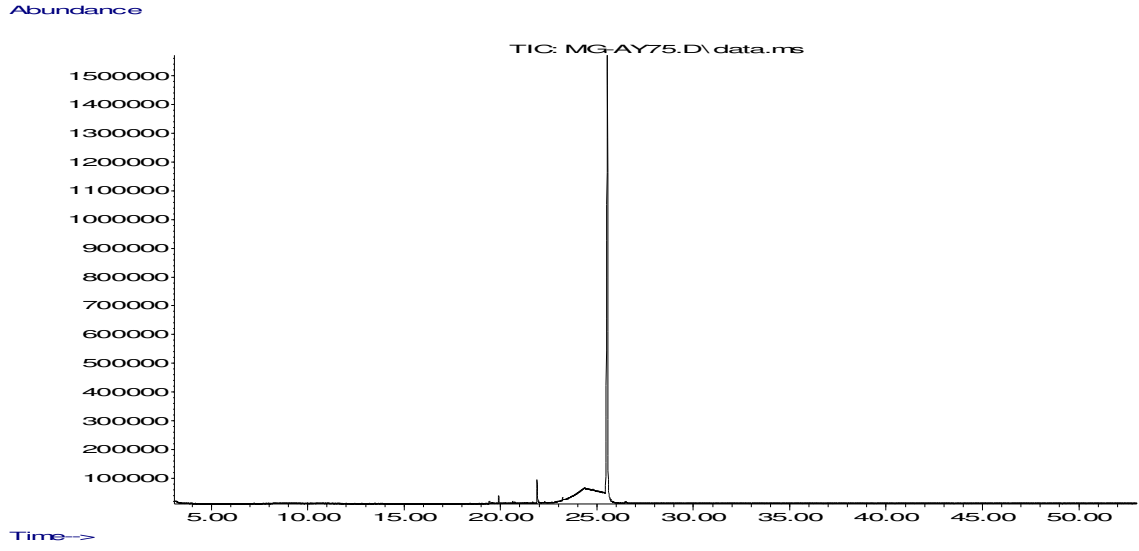
Ek 19. 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d]pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun IR spektrumu



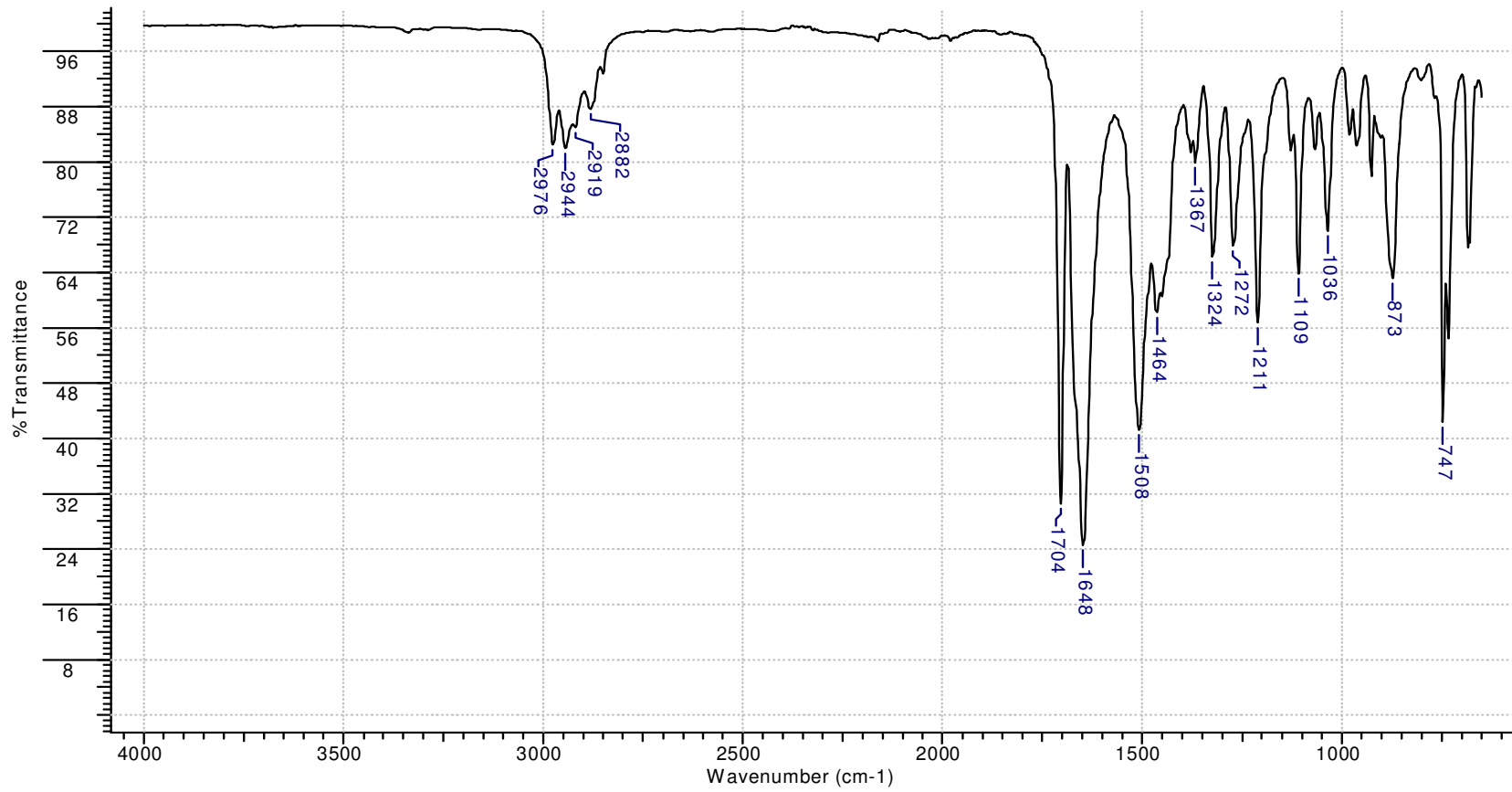
Ek 20. 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d]pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun ^1H NMR spektrumu



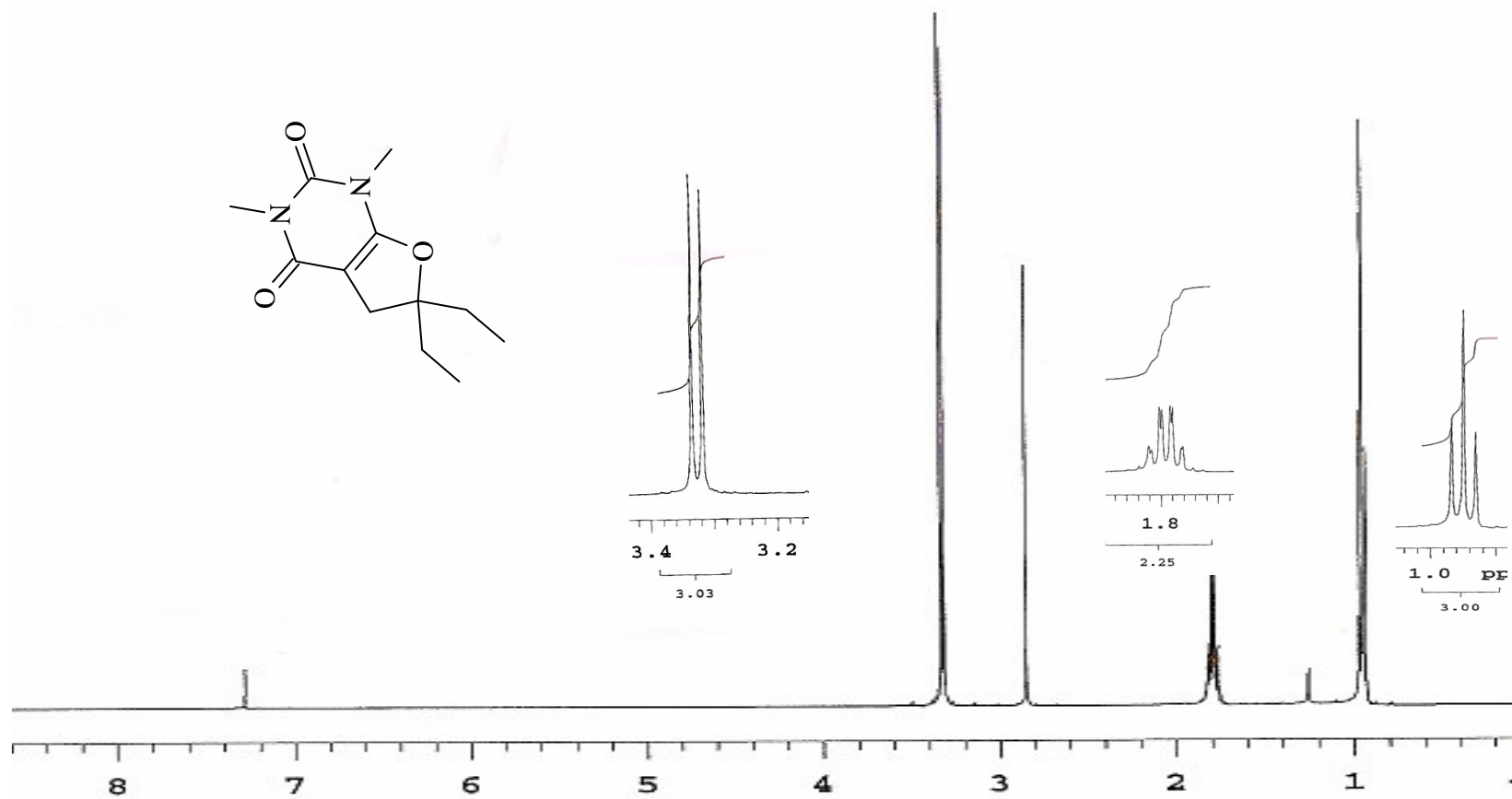
Ek 21. 1',3'-Dimetil-1',5'-dihidro-2'H-spiro[sikloheksan-1,6'-furo[2,3-d]pirimidin-2',4'-(3'-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu



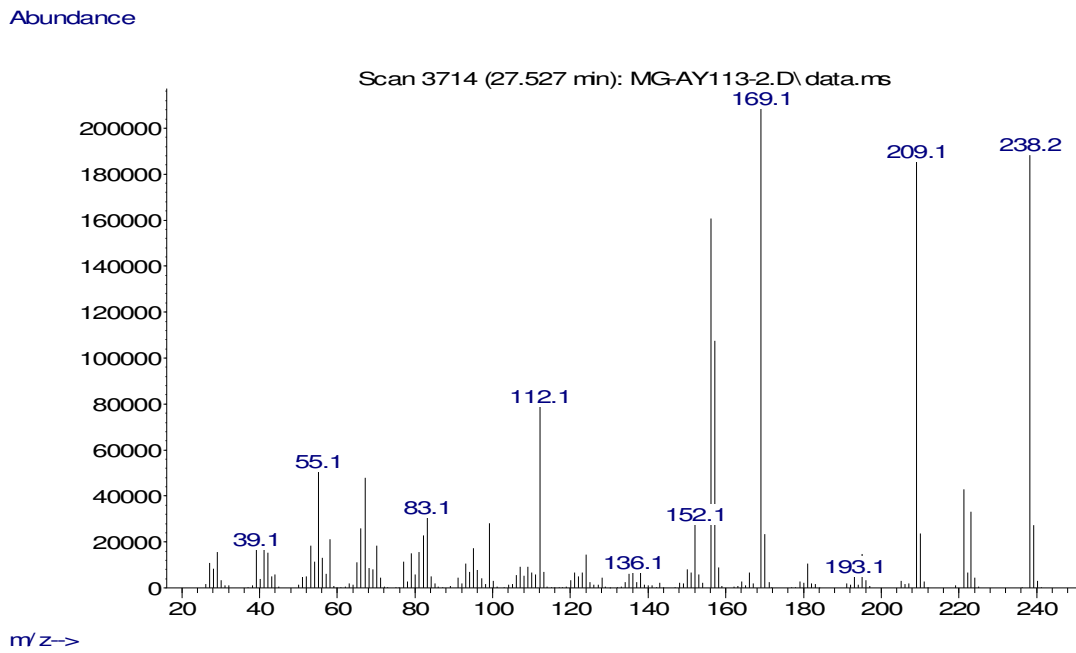
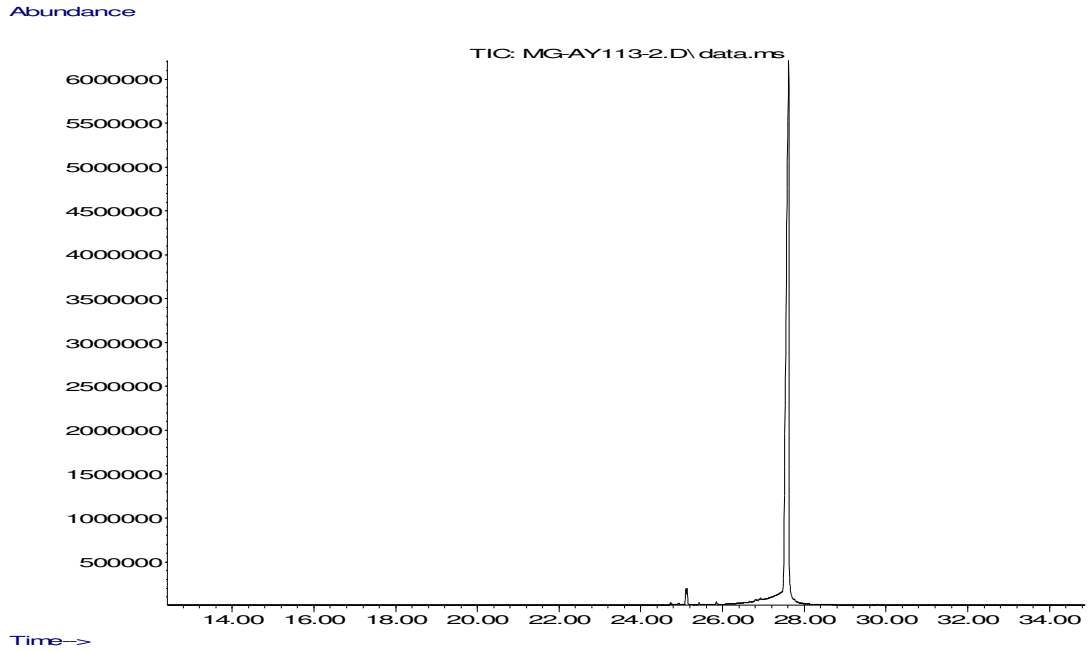
Ek 22. 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-metilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun IR spektrumu



Ek 23. 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-metilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun ^1H NMR spektrumu



Ek 24. 6,6-Dietil-5,6-dihidro-1,3-metilfuro[2,3-d]pirimidin-2,4-(1,3-H)dionun GC-MS kromatogramı ve kütle spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ayten SARIKAYA
Doğum yeri : Ankara
Doğum Tarihi :22.05.1983
Medeni Hali : Bekar

Eğitim Durumu (Kurum ve yıl)

Lise :Ankara Aydınlikevler Süper Lisesi
Lisans :Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü (2001-2005)
Yüksek Lisans: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı
(Eylül 2005-Temmuz 2008)

Katıldığı Kongreler

Pirimidinlerin bazı aldehit ve ketonlarla kondenzasyon ve halkalaşma reaksiyonlarının araştırılması, 23-24 Ağustos 2007, XXI. Ulusal Kimya Kongresi, Poster Sunumu (Poster İkincilik Ödülü)