

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İRİMİDİNİN İKİ VE ÜÇ HALKALI TÜREVLERİNİN SENTEZİNDE YENİ YÖNTEMLERİN ARAŞTIRILMASI

Özlem AKAGÜNDÜZ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Bu tez çalışmasında; 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun 5-alkenil ve 5-alkiliden türevlerinin sentezinin araştırılması, bunu takip eden basamakta elde edilen bileşiklerin halkalaşma reaksiyonları sonucunda iki ve üç halkalı pirimidin türevlerinin elde edilmesi dört farklı yöntem ile incelenmiştir.

Araştırmanın birinci yönteminde; bazı etil alkenilsiyanoasetat ve etil alkilidensiyanoasetat türevlerinin sentezi ve N,N'-dimetilüre ile kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. İkinci yöntemde, 5-alkenil-6-aminopirimidin-2,4-dion türevleri 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile bazı basit allilik özellikteki alkenil halojenürlerin reaksiyonları sonucunda sentezlenmiş ve uygun koşullarda halka kapanması ile pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerine dönüştürülmüştür. Tezde incelenen üçüncü yöntemde, bazı alifatik aldehytlerle, 6-aminopirimidin-2,4-dion ve türevlerinin kondenzasyon reaksiyonları denenmiş ve oluşan kondenzasyon ürünlerinin uygun koşullarda termal halkalaşma reaksiyonları sonucunda üç halkalı yeni pirimidin türevleri elde edilmiştir. Tez çalışmasında denenilen son yöntemde ise pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin elde edilmesine alternatif bir yöntem olarak, 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun alkenlerle elektrokimyasal ve kimyasal yükseltgenme sonucunda halkalaşma olasılıkları araştırılmıştır.

Sonuç olarak; tezde önerilen yöntemlerden ikisi başarılı bir şekilde iki (pirolo [2,3-d] pirimidin) ve üç halkalı pirimidin türevlerinin sentezini olanaklı kılmıştır. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları uygun spektral analiz yöntemleri (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve MS) kullanılarak aydınlatılmıştır.

Eylül 2008, 166 sayfa

Anahtar Kelimeler: Pirimidin türevleri, pirolo[2,3-d]pirimidin, 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF NEW METHODS FOR SYNTHESIS BI- AND TRICYCLIC PYRIMIDINE DERIVATIVES

Özlem AKAGÜNDÜZ

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

In this thesis, we aim to synthesis bi- and tricyclic pyrimidine derivatives with four different methods. For this purpose, it is investigated to synthesis of 5-alkenyl and 5-alkylidene derivatives of 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4-dione followed by cyclization reactions of these compounds to obtain bi- and tricyclic pyrimidine derivatives.

In the first method, synthesis of some ethyl alkenylcyanoacetate and ethyl alkylidenecyanoacetate derivatives and condensation reactions with N,N'-dimethylurea were carried out. In the second method, 5-alkenyl-6-aminopyrimidine-2,4-dione derivatives were synthesized with 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4-dione and some basic allylic alkenyl halides and then converted into pyrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives by ring closure in mild conditions. In the third method, condensation reactions of 6-aminopyrimidine-2,4-dione derivatives with some aliphatic aldehydes were studied and as a result of thermal cyclization reaction of these condensation products obtained new tricyclic pyrimidine derivatives. In the last method in this thesis, as an alternative method for obtaining pyrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives, we study electrochemical and oxidative cyclization reactions of 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4-dione with alkenes.

In conclusion, two methods proposed in thesis enabled to synthesis bi- (pyrolo[2,3-d]pyrimidine) and tricyclic pyrimidine derivatives successfully. All new compounds synthesized were characterized by appropriate spectroscopic methods (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS).

September 2008, 166 pages

Key Words: Pyrimidine derivatives, pyrolo[2,3-d]pyrimidine, 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4-dione.

TEŞEKKÜR

Çalışmamı en iyi koşullarda yapabilmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen, engin fikirleriyle yetişmeme ve gelişimime büyük katkıda bulunan, sonsuz hoşgörüsü ve anlayışıyla desteğini esirgemeyen saygı değer hocam, A.Ü.F.F. Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında, TBAG-106T066 nolu proje ile destek sağlayan TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubu' na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın ilk gününden itibaren sonsuz hoşgörüsü ve anlayışıyla desteğini her zaman gördüğüm, her aşamada yanımda olan güler yüzlü, sevgili dostum Deniz YİĞİT' e ve diğer laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca ve özellikle yüksek lisans çalışmam süresince maddi ve manevi her türlü fedakarlığa katlanarak beni destekleyen annem Nuran AKAGÜNDÜZ ve babam Dursun AKAGÜNDÜZ' e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında sonsuz sevgisini gördüğüm rahmetli dedem Kemal AKAGÜNDÜZ' e teşekkürü bir borç bilirim.

Özlem AKAGÜNDÜZ

Ankara, Eylül 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	4
2.1 Genel Bilgiler	4
2.2 Pirolo[2,3-d]pirimidinler ve Sentez Yöntemleri	6
2.3 Etil Alkilidensiyanoasetat ve Etil Alkenilsiyanoasetatların Sentezleri ve Diamino Bileşikleri ile Reaksiyonları	20
2.4 Pirimidin Bazlarının Aldehit ve Ketonlarla Kondenzasyon Reaksiyonları	25
2.5 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Pirimidin Türevlerinin Sentezi	28
2.6 Biyolojik Aktivite Gösteren Pirimidin Esaslı Bazı Bileşikler.....	31
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	35
3.1 Materyal	35
3.1.1 Spektral analizler	35
3.1.2 Kimyasal maddeler	36
3.2 Yöntem	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	41
4.1 Pirolo[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Alkiliden- ve Alkenil siyanoasetatlardan Sentezinin Araştırılması (Yöntem 1).....	41
4.1.1 Etil alkenil- ve alkilidensiyanoasetat türevlerinin sentezi	41
4.1.2 Etil alkenil- ve alkilidensiyanoasetat türevlerinin üre ve N,N'-dimetilüre ile kondenzasyon reaksiyonu	46
4.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun Alkenil Halojenürlerle Reaksiyonları ve Halka Kapanması Deneyleri.....	50
4.2.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile alkenil halojenürlerin reaksiyonları	50

4.2.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun alkenil türevlerinin halkalaşma reaksiyonları	56
4.3 6-Aminopirimidin-2,4-dionların Aldehitler ile Kondenzasyon ve Ürünlerin Halkalaşma Reaksiyonları	58
4.3.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları	58
4.3.2 6-Aminopirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları.....	65
4.3.3 5,5'-Alkilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion) türevlerinin halkalaşma reaksiyonları	67
4.4 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Pirolo[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Sentezinin Araştırılması	71
4.4.1 Elektrokimyasal yükseltgeme ile pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinin araştırılması	71
4.4.2 Seryum amonyum nitrat (CAN) kullanılarak pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezinin araştırılması	73
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	74
5.1 5-Alkenilsiyanoasetatlar ve 5-Alkilidensiyanoasetatlar Yoluyla Pirolo[2,3d] pirimidin Türevlerinin Sentezi	74
5.1.1 Etil alkenil- ve alkilidensiyanoasetat türevlerinin sentezi	75
5.1.2 Etil alkenil- ve alkilidensiyanoasetat türevlerinin N,N'-dimetilüre ile kondenzasyon reaksiyonu.....	77
5.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun Alkenil Halojenürlerle Reaksiyonları ve Halka Kapanması Deneyleri.....	79
5.2.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile Alkenil Halojenürlerin Reaksiyonları	79
5.2.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun Alkenilleme ürünlerinin halkalaşma Reaksiyonları	85
5.3 6-Aminopirimidin-2,4-dionların Aldehitler ile Kondenzasyon ve Ürünlerin Halkalaşma Reaksiyonları	88
5.3.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları	88
5.3.2 6-Aminopirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları.....	93

5.3.3 5,5'-Alkilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion) türevlerinin halkalaşma reaksiyonları	97
5.4 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Pirolo[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Sentezinin Araştırılması	100
5.4.1 Elektrokimyasal yükseltgeme ile pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinin araştırılması	101
5.4.2 Seryum amonyum nitrat (CAN) kullanılarak pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezinin araştırılması	103
KAYNAKLAR.....	104
EKLER.....	108
ÖZGEÇMİŞ.....	169

SİMGELER DİZİNİ

Ar	Aromatik
BP	Benzoil peroksit
CAN	Seryum amonyum nitrat
DMF	N,N'-Dimetilformamit
DMA	N,N'-Dimetilasetamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
EtOAc	Etil asetat
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
g.s.	Geri soğutma
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
IR	Kızıl Ötesi
MD	Mikrodalga
MeOH	Metil alkol
NBS	N-Brom süksinimit
Ph	Fenil
PyHBr ₃	Piridinyum hidrotribromür
TBAI	Tetrabütilamonyum iyodür
THF	Tetrahidrofuran
b	beşli
ç	çoklu
g	geniş
i	ikili
ii	ikilinin ikilisi
oş	orta şiddetli
pç	pik çokluğu
ş	şiddetli
t	tekli
ü	üçlü
z	zayıf

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Pirimidin halkası ve yapısal izomerleri.....	4
Şekil 2.2 Pürin ve pirimidin halka sistemi	4
Şekil 2.3 Pürin bazları	5
Şekil 2.4 Pirimidin bazları.....	5
Şekil 2.5 Pürol halkası	6
Şekil 2.6 Halkaların kaynaşma konumlarına göre pürolpirimidinler.....	6
Şekil 2.7 Toyakamisin ve sangivamisin.....	10
Şekil 2.8 5-Sinamoil-1,3-dimetil-6-aminourasil	32
Şekil 2.9 Pemetreksed disodyum (ALIMTA®)	32
Şekil 2.10 PreQ ₁ nükleosit (141), PreQ ₂ nükleosit (142) ve Archaeosine (143)	33
Şekil 2.11 Toyakamisin (144), sangivamisin (145) ve tubersidin (146).....	33
Şekil 2.12 3-(metoksialkil) ve 3-(hidroksialkil)-6-(3-etil-4-metilanilin)-pirimidin- 2,4-dion	33
Şekil 2.13 Stavudin	34
Şekil 2.14 5-Florpirimidin-2,4-dion.....	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

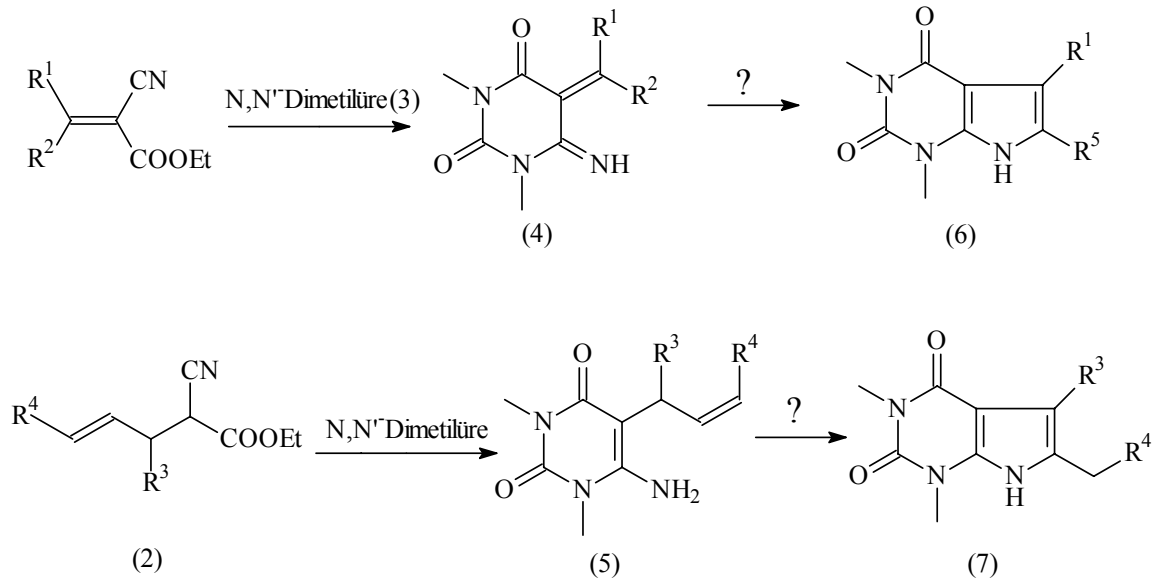
Çizelge 5.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 2-metilpropanalın kondenzasyon reaksiyonu	91
Çizelge 5.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 2- siklohekzankarboksaldehitin kondenzasyon reaksiyonu.....	92
Çizelge 5.3 6-Aminopirimidin-2,4-dion ile 2-metilpropanalin kondenzasyon reaksiyonu	94
Çizelge 5.4 6-Aminopirimidin-2,4-dion ile 2-siklohekzanmetanalın kondenzasyon reaksiyonu	95
Çizelge 5.5 Dönüşümlü voltametri sonuçları.....	102

1.GİRİŞ

Bu tez çalışmasında; pirolo[2,3-d]pirimidin veya benzeri iki ve/veya üç halkalı pirimidin türevlerinin sentezi için daha az basamak içeren, ekonomik yeni metotların araştırılması hedeflenmiştir.

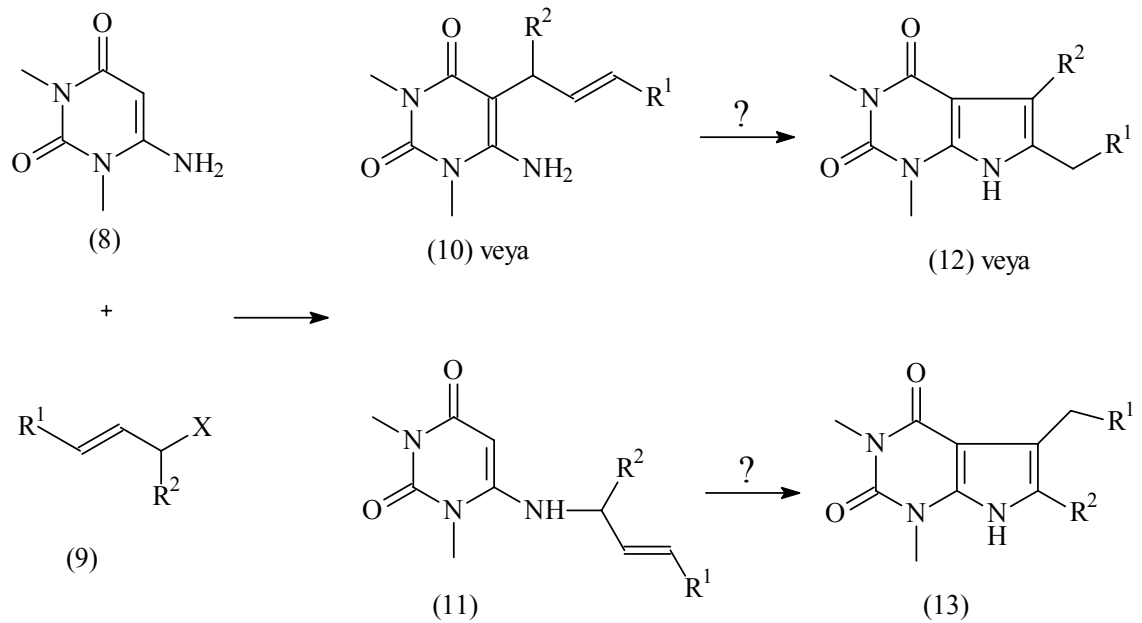
Pirimidinler ve bunların iki ya da üç halkalı türevleri biyolojik aktivite araştırmalarında önemli bir yere sahiptir. Bazı 6-aminosüstitüe pirimidinler, çağımızın hastalıklarından biri olan AIDS hastalığı etkeni HIV-1 virüsüne karşı aktivite göstermesi açısından önemli bir sınıf olarak ön plana çıkmıştır. İki halkalı pirimidin türevleri içerisinde ise pirolo[2,3-d]pirimidinler, en geniş biyolojik aktiviteye sahip olan gruptur. Pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin başta antikanser etki olmak üzere kemoterapötik aktiviteye (antiviral ve antibakteriyel) sahip oldukları bulunmuştur. Üstün biyolojik aktiviteleri nedeniyle pirimidinin halkalı türevlerinin sentezleri büyük önem taşımaktadır. Pirimidin türevlerinin sentezlenmesinde uygulanan yöntemlerin genellikle çok basamaklı olması ve toplam verimlerin düşük olması nedeniyle, bu tez kapsamında ekonomik yeni sentez metotlarının geliştirilmesi için dört farklı yöntemin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında önerilen birinci yöntemde, alkiliden siyanoasetatlar (1) ve alkenil siyanoasetatların (2) N,N'-dimetilüre (3) ile reaksiyonlarından 5-alkiliden ve/veya 5-alkenil 6-aminopirimidin-2,4-dion türevlerinin (4, 5) sentezi ve bu bileşiklerin sentezinin başarılı olarak gerçekleştirilmesi durumunda, oluşacak 5-alkenil- veya 5-alkiliden-6-aminopirimidin-2,4-dion türevlerinin, uygun bir yolla halka kapanması ile pirolo[2,3-d]pirimidin (6, 7) türevlerinin iki basamakta sentezi araştırılıcaktır (Öneri 1).



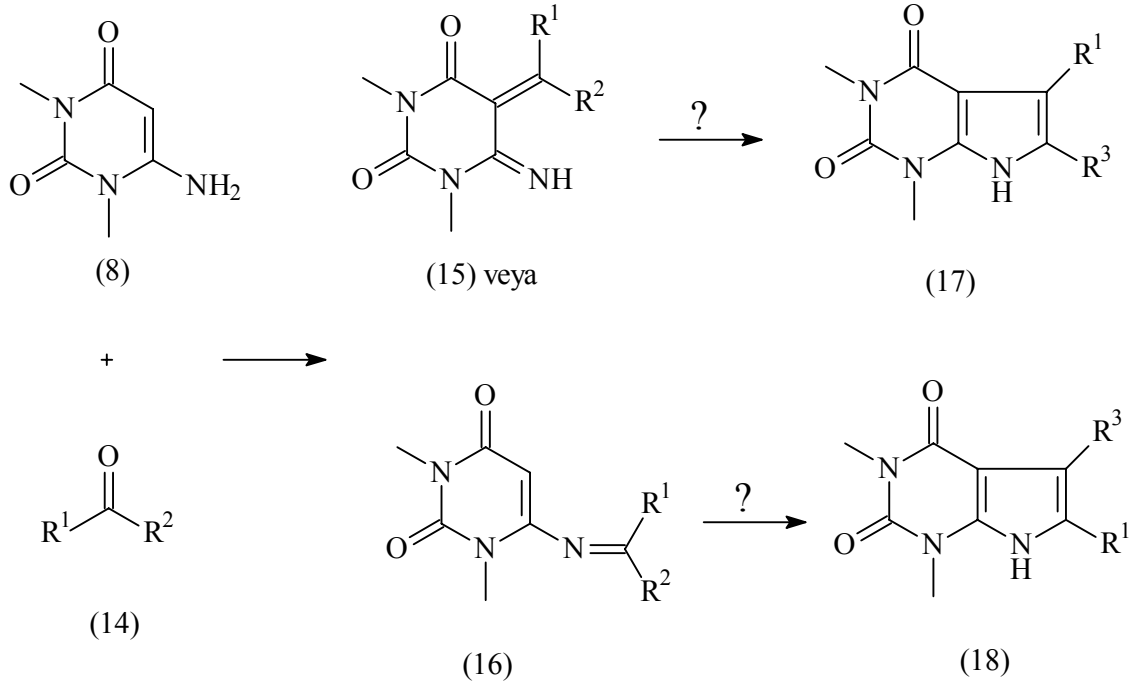
(Öneri 1)

Tez çalışması kapsamında araştırılacak, ikinci yöntemde 5-alkenil veya 6-alkenil-6-aminopirimidin-2,4-dion türevlerinin (10, 11) sentezi için 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile bazı basit allilik özellikteki alkenil halojenürlerin (9) reaksiyonları ve uygun koşullarda halka kapanması sonucunda pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerine (12, 13) dönüştürülmesi incelenecektir (Öneri 2).



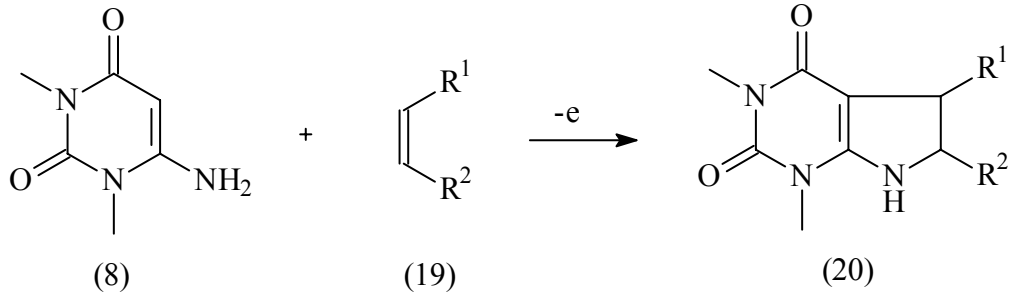
(Öneri 2)

Araştırmanın üçüncü önerisinde, bazı aldehit ve ketonlarla (14), 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) kondenzasyon reaksiyonları ve oluşan kondenzasyon ürünlerinin (15, 16) halkalaşma reaksiyonları incelenecektir (Öneri 3).



(Öneri 3)

Bu tez çalışmasında incelenecek dördüncü öneride ise pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin elde edilmesine alternatif bir yöntem olarak, 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) alkenlerle (19) elektrokimyasal veya kimyasal yükseltgenme sonucunda halkalaşma olasılığı araştırılacaktır (Öneri 4).

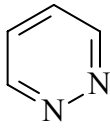


(Öneri 4)

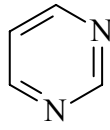
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Genel Bilgiler

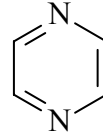
Pirimidin altılı halkada 1,3-pozisyonunda iki azot bulunduran diazin bileşiklerindendir ve 1,3-diazin olarak da adlandırılır. Yapısal izomerleri piridazin (1,2-diazin) ve pirazin (1,4-diazin)' dir (Şekil 2.1).



Piridazin
(1,2-diazin)



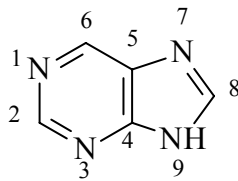
Pirimidin
(1,3-diazin)



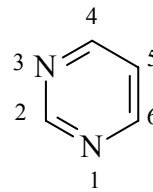
Pirazin
(1,4-diazin)

Şekil 2.1 Pirimidin halkası ve yapısal izomerleri

DNA ve RNA' ları oluşturan nükleotidler, pirimidin ve pürinlerin birer türevidir. Pirimidinler altı atomdan oluşan tek halkadan ibaretken, pürinler biri altı diğeri beş atomdan oluşan iki halkanın kaynaşmasından oluşmaktadır. Dört adet pürin ve dört adet pirimidin bazı mevcuttur (Şekil 2.3 ve 2.4).

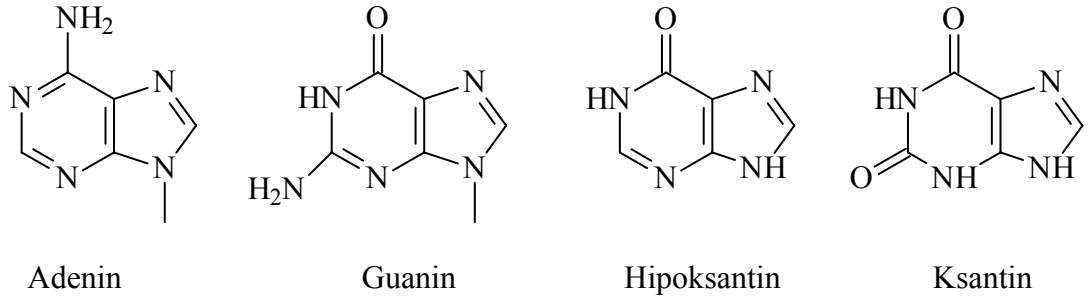


Pürin

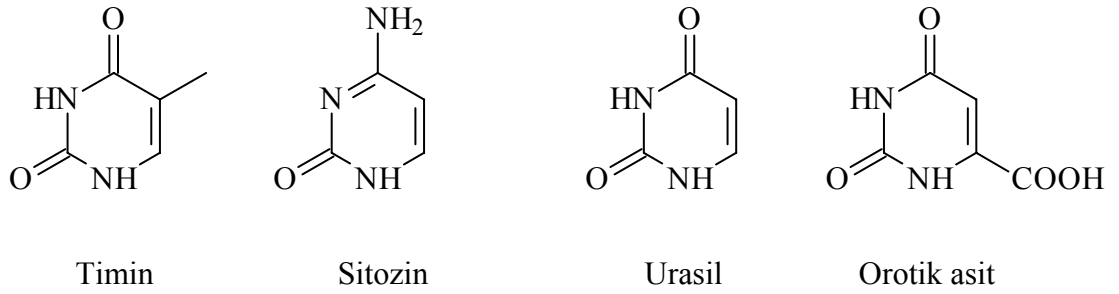


Pirimidin

Şekil 2.2 Pürin ve pirimidin halka sistemi



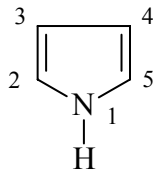
Şekil 2.3 Pürin bazları



Şekil 2.4 Pirimidin bazları

Sitozin hem DNA hem de RNA’ da, urasil ise yalnızca RNA’ da bulunur. Timin normal olarak DNA’ da bulunmasına rağmen bazen urasil gibi tRNA yapısına katılır. Orotik asit nükleotit yapısına katılmaz fakat pirimidinlerin sentezinde oluşur (Katritzky , 2000).

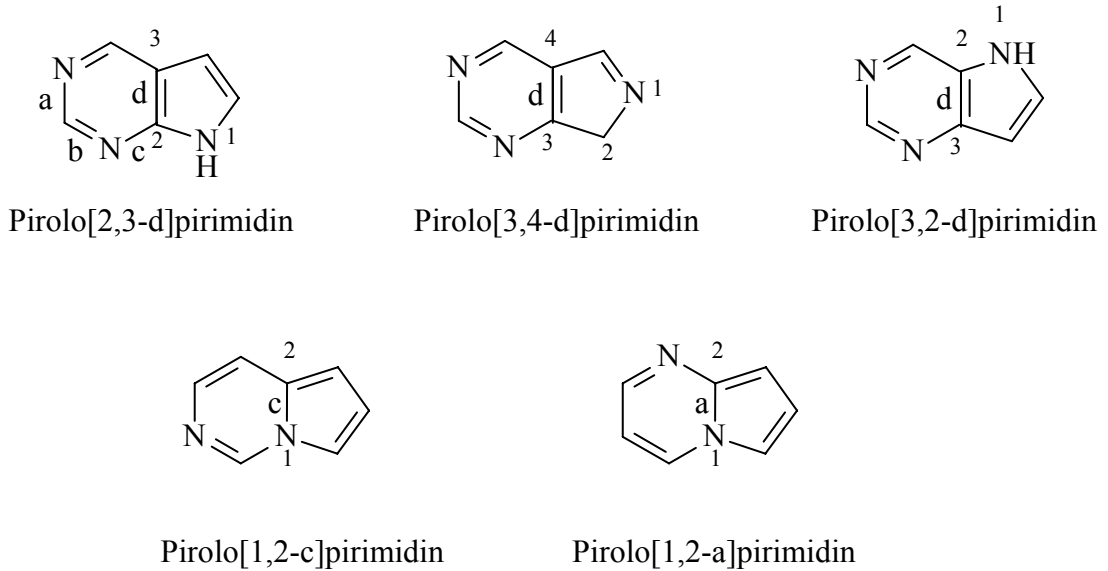
Pirol, beşli halkada tek azot atomu içeren ve aromatik özellik gösteren bir bileşiktir. Pirol halkasının 2- ve 5- yerleri α -; 3- ve 4- yerleri β - pozisyonu olarak da adlandırılır. Pirol halkasında pozitif yük heteroatom üzerindeyken, negatif yük α - ve β - konumlarındadır. Elektrofilin bağlanması ile oluşan ara katyon, α -yerine bağlanma durumunda termodinamik olarak daha kararlıdır ve bu nedenle α -süstitüe ürünler β -süstitüe ürünlerden daha çok oluşur.



Şekil 2.5 Pirol halkası

2.2 Pirolo[2,3-d]pirimidinler ve Sentez Yöntemleri

Pirolopirimidinler pirol ve pirimidin halkalarının kaynaşması sonucu oluşan iki halkalı pirimidin türevleridir. Kaynaşma yerlerine bağlı olarak beş tür pirolopirimidin bulunmaktadır (Şekil 2.6).

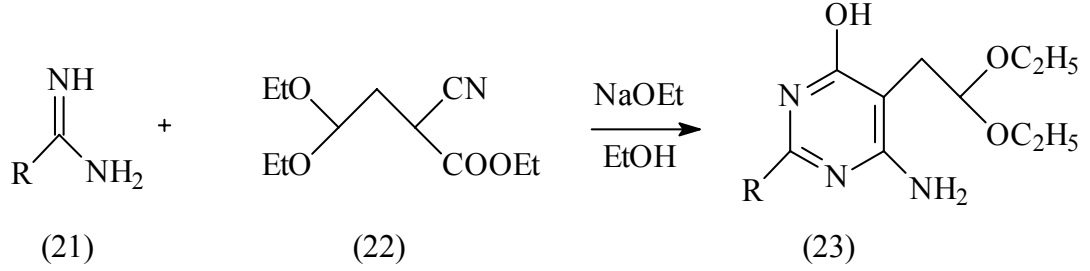


Şekil 2.6 Halkaların kaynaşma konumlarına göre pirolopirimidinler

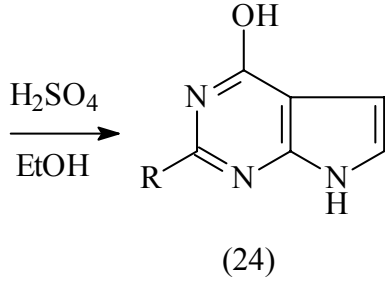
İki halkalı pirimidin türevleri içerisinde pirolo[2,3-d]pirimidinlerin geniş biyolojik aktiviteye sahip bir grup olduğu ve sentezi üzerine yapılan çalışmaların 1980' li yıllardan sonra arttığı görülmektedir. Literatürde pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi üzerine pek çok çalışma mevcuttur, fakat uygulanan yöntemler genellikle çok basamaklıdır ve toplam ürün verimleri oldukça düşüktür. Pirolo[2,3-d]pirimidinlerin genel sentez yöntemleri araştırıldığında iki farklı yöntemin uygulandığı gözlemlenmiştir. Birinci yöntem pirimidin halkasının oluşturulup daha sonra pirol halkasının kurulması, ikinci yöntem pirol halkasının önce oluşturulup daha sonra pirimidin halkasının kurulması vasıtasıyla pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezidir. Pirimidin halkası üzerinden pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi, pirol halkasından başlayarak gerçekleştirilen yönteme nazaran daha çok tercih edilmektedir.

Pirolo[2,3-d]pirimidinlerin pirimidinden başlayarak sentezine bazı örnekler aşağıda verilmiştir. Buna göre bazı amidinlerin (21) etil siyanoasetat türevi (22) ile sodyum

etoksit varlığında reaksiyonu sonucu 6-amino-4-hidroksi-2-metilpirimidin bileşikleri (23) elde edilmiştir. Bu çalışmada, kondenzasyon reaksiyonundan elde edilen 6-amino-4-hidroksi-5-(β,β -dietoksi)etilpirimidin türevlerinin (23) kuvvetli asidik ortamda halkalaşma reaksiyonu ile pirolo[2,3-d]pirimidin türevi (24) elde edilmiştir (West 1961).



Verimler: % 71-93

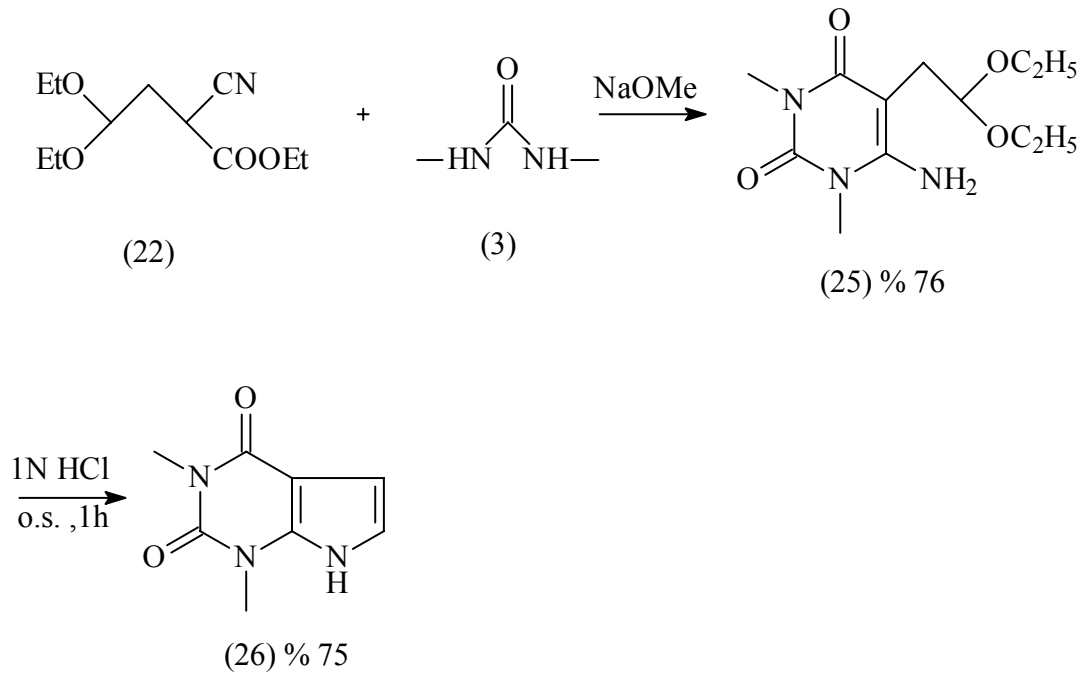


R: CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, C₆H₅

Verimler: % 76-93

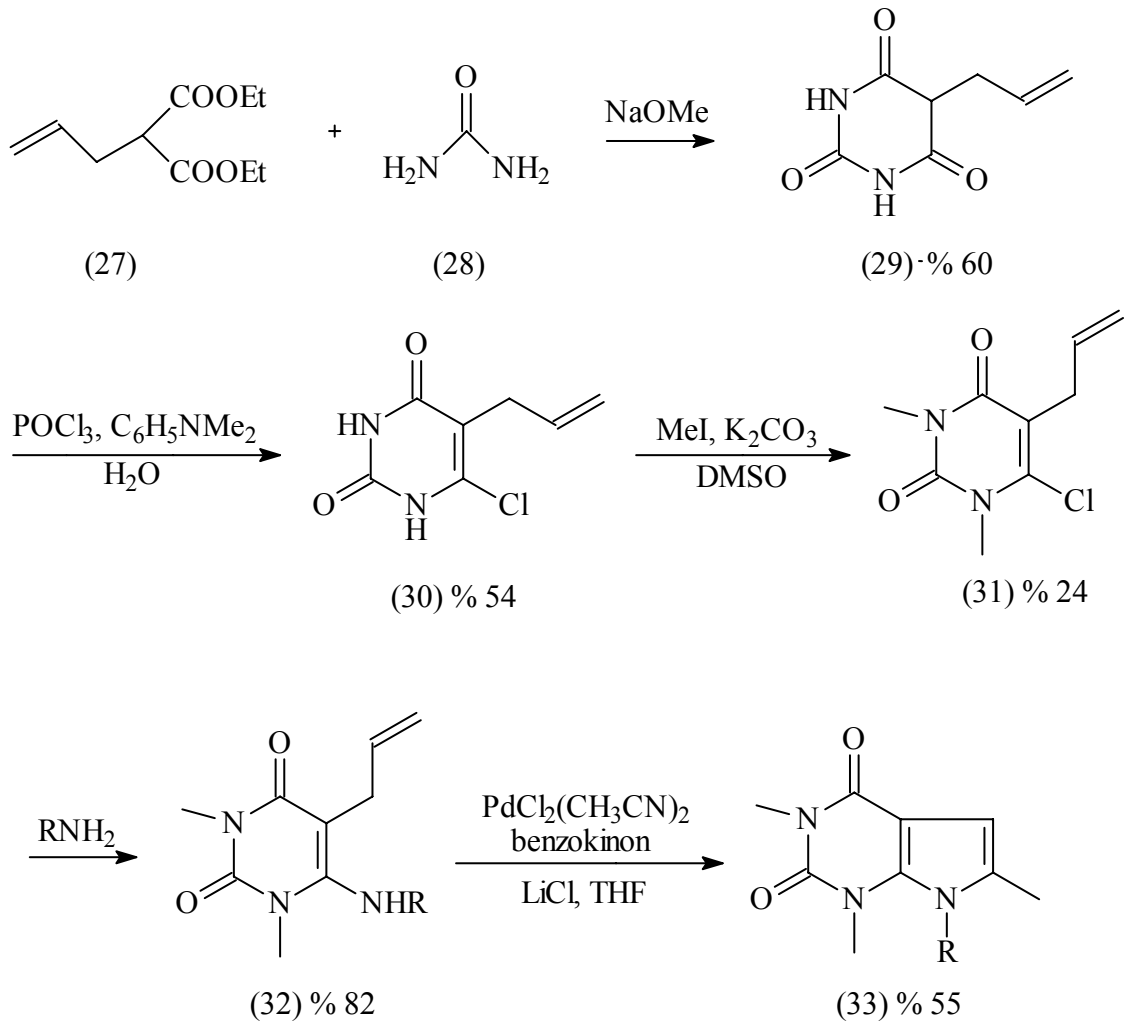
(Reaksiyon 2.2.1)

Seela ve Kretschmer'in (1990) 1,3-dimetil-pirolo[2,3-d]pirimidinin-2,4-dionların sentezi üzerine yaptıkları benzer bir çalışmada etil-2-siyano-4,4-dietoksibütirat (22) ve N,N'-dimetilürenin (3) reaksiyonundan elde edilen 6-amino-5-(2,2-dietoksietil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion bileşiğinin (25) asidik ortamda halkalaşması sonucu pirolo[2,3-d]pirimidin türevi (26) elde edilmiştir.



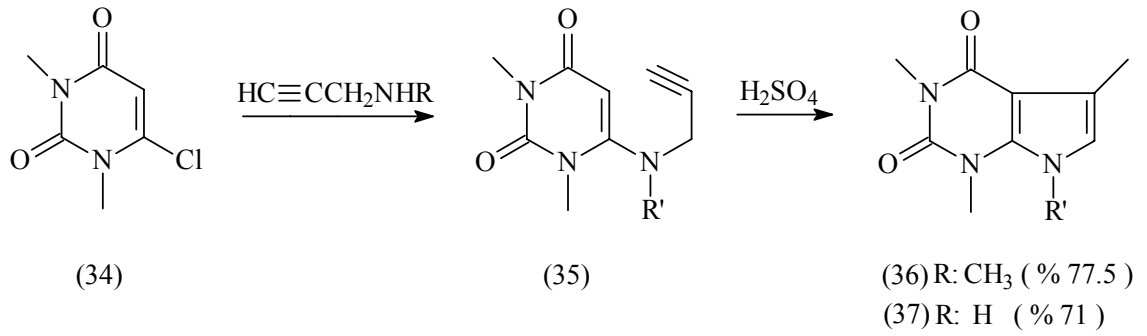
(Reaksiyon 2.2.2)

Pirololo[2,3-d]pirimidin sentezi ile ilgili bir başka çalışmada, öncelikle dietil allilmalonat (27) ile ürenin (28) kondenzasyon reaksiyonu sonucu 5-allilbarbitürik asit (29) sentezlenmiştir. Bu bileşiğin, 6-konumundan halojenlenmesi ve aminasyonu ile elde edilen 5-allil-6-alkilamino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (32) Pd katalizörlüğünde oda koşullarında gerçekleştirilen reaksiyonu sonrasında pirololo[2,3-d]pirimidin türevi (33) iyi verimle elde edilmiştir. Yöntem maliyet, verim ve basamak açısından avantajlı olmasa da, pirololo[2,3-d]pirimidin sentezinde başarılı bir alternatif yöntem olarak değerlendirilmektedir (Ishikawa 1992).



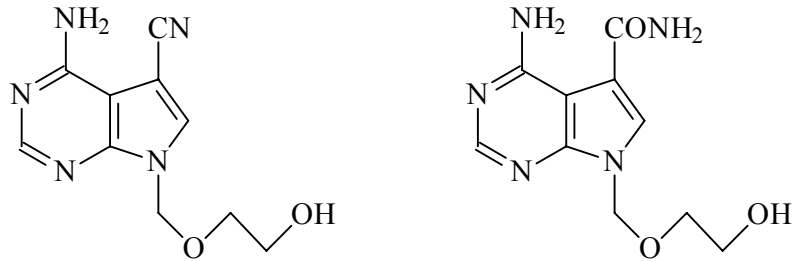
(Reaksiyon 2.2.3)

Literatürde yer alan, pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi ile ilgili çalışmalardan birinde 1,3-dimetil-6-klorpirimidin-2,4-dion (34) ile propargilamin türevleri kullanılarak hedef bileşikler elde edilmiştir. Bu çalışmalardan Kawahara ve arkadaşlarının (1985) geliştirdikleri bir yöntemde 1,3-dimetil-6-klorpirimidin-2,4-dion (34) ve N-alkilpropargilaminlerin oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu 1,3-dimetil-6-(propargil)aminopirimidin-2,4-dion türevleri (35) sentezlenmiş ve daha sonra bunların asidik ortamda oda sıcaklığındaki reaksiyonlarından pirolo[2,3-d]pirimidin türevleri (36, 37) elde edilmiştir.

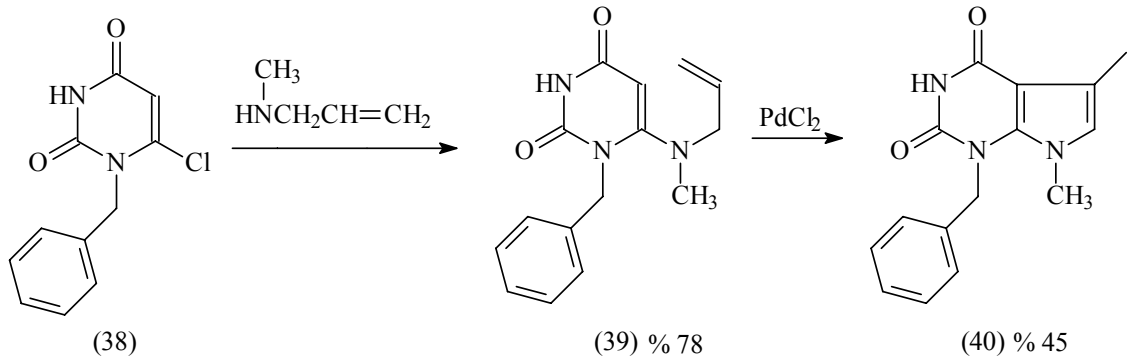


(Reaksiyon 2.2.4)

“Toyakamisin” ve “sangivamisin” gibi antitümör aktivite gösteren bileşikler pirolo[2,3-d]pirimidin türevleridir ve bu bileşikleri ve benzerlerini sentezlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada 1-benzil-6-klor-pirimidin-2,4-dionun (38) N-metilallilamin ile reaksiyonundan 1-benzil-6-(N-allil-N-metilamino)pirimidin-2,4-dion bileşiği (39) sentezlenmiş ve bunun PdCl₂ katalizörlüğünde halkalaşma reaksiyonu sonucu hedef ürün pirolo[2,3-d]pirimidin türevi (40) elde edilmiştir (Itoh 1989).

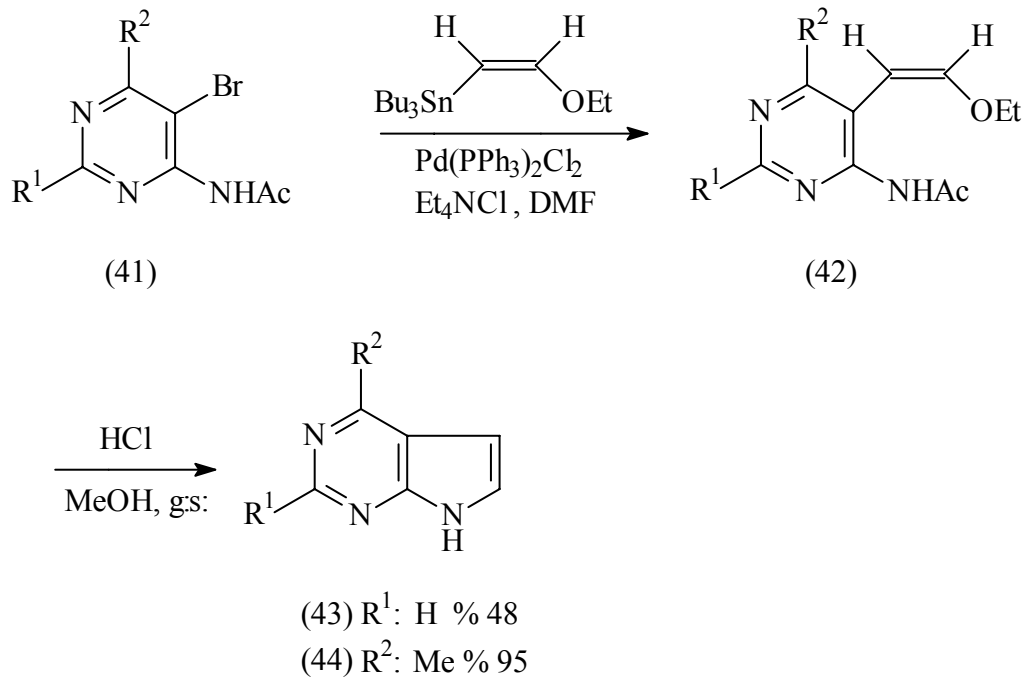


Şekil 2.7 Toyakamisin ve sangivamisin



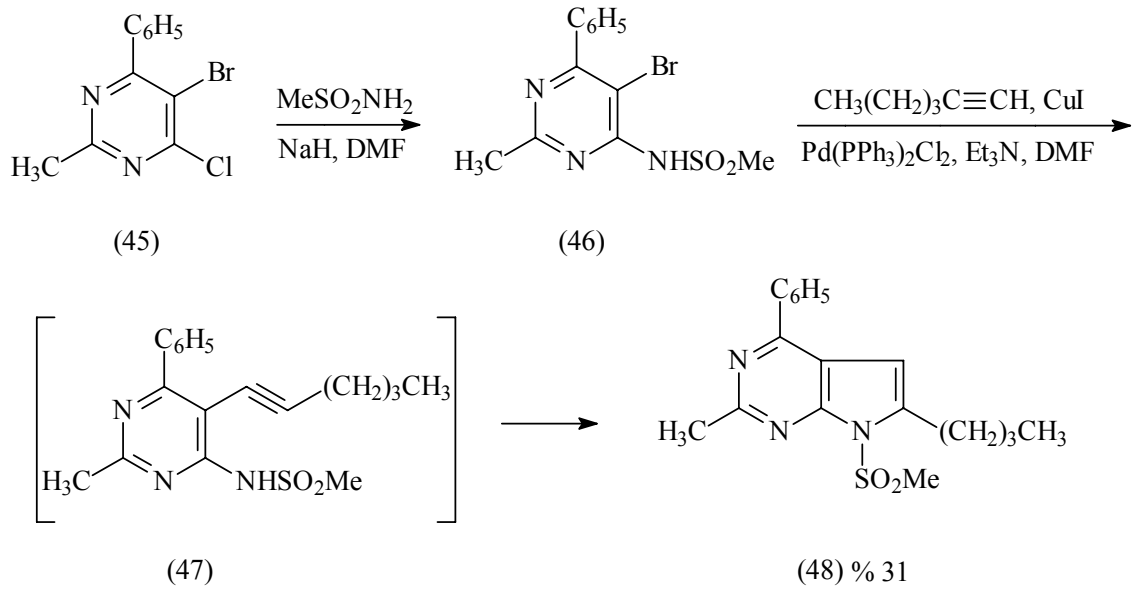
(Reaksiyon 2.2.5)

Sakamoto ve arkadaşları (1993) tarafından yapılan bir çalışmada, 5-brom-6-asetilaminopirimidinlerin (41) (Z)-1-etoksi-2-(tribütilkalay)eten ile alkillenme ve asidik ortamda halkalaşma reaksiyonları ile hedef bileşikler elde edilmiştir. Bu çalışmada tetraetilamonyum klorür gibi bir faz transfer katalizörü ve diklorbis(trifenilfosfin) palladyum varlığında (Z)-1-etoksi-2-(tribütilkalay)eten ile (Z)-6-asetilamino-5-(2-etoksietenil)pirimidin (42) türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin asidik ortamda halkalaşma reaksiyonları sonucu pirolo[2,3-d]pirimidin türevleri (43, 44) elde edilmiştir (Sakamoto 1993).



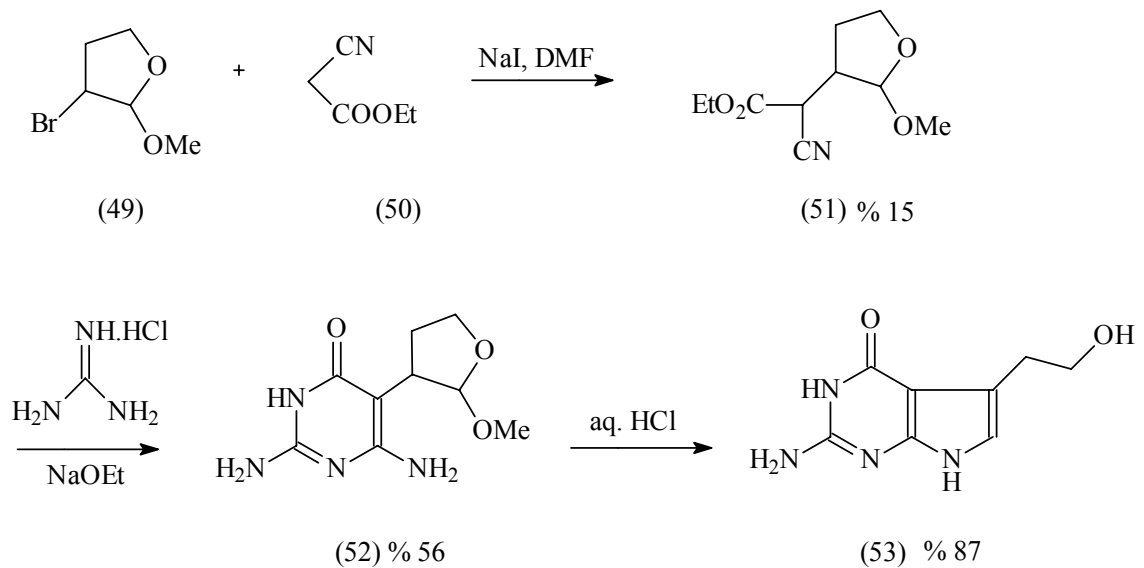
(Reaksiyon 2.2.6)

Pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, 6-halopirimidin türevi (45) ile metansülfonamitin reaksiyonundan 46 nolu bileşik sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiğin CuI ve Pd katalizörleri varlığında 1-hekzin ile molekül içi halkalaşma reaksiyonu sonucu 6-bütil-7-metilsülfonilpirolo[2,3-d]pirimidin türevi (48) elde edilmiştir (Kondo 1989).



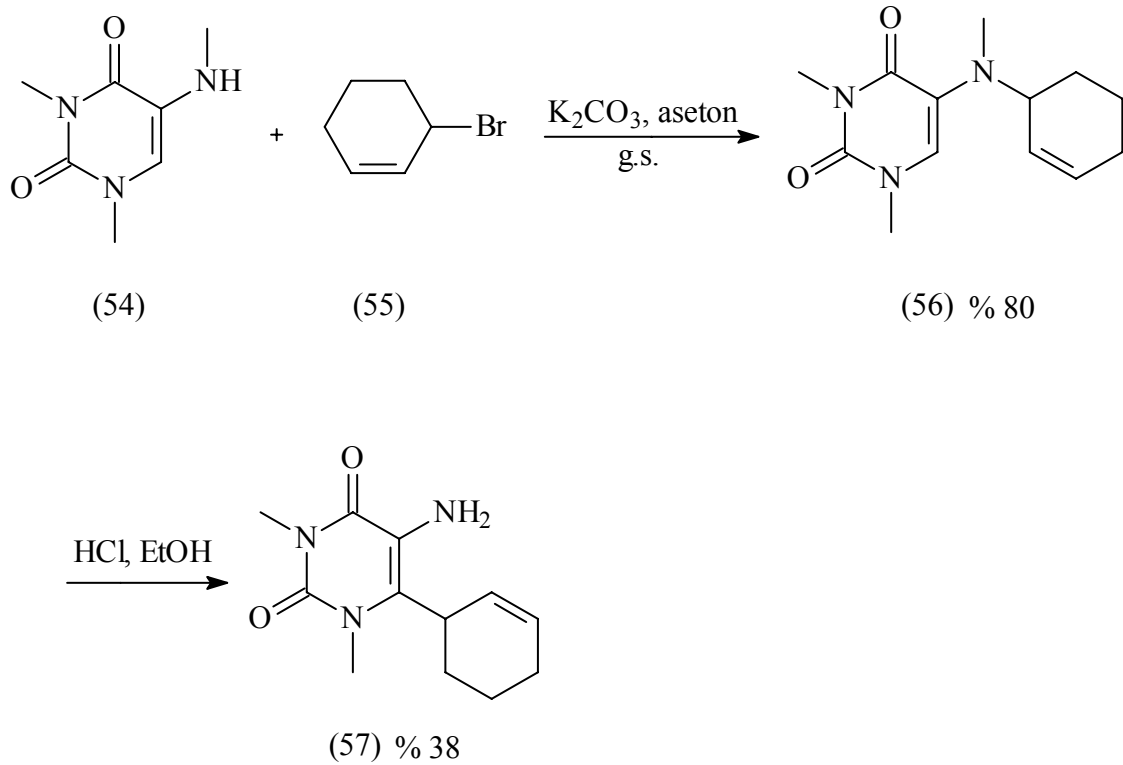
(Reaksiyon 2.2.7)

Williams et al. (1997) pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi üzerine yaptıkları çalışmada, 2-metoksi-3-bromtetrahidrofuran (49) ve etil siyanoasetatın (50) reaksiyonundan elde edilen 51 nolu bileşiğin guanidin hidroklorür ile reaksiyonundan 2,6-diamino-5-(2-metoksitetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-on (52) sentezlenmiş ve asidik ortamda molekül içi halkalaşma reaksiyonu ile hedef ürün pirolo[2,3-d]pirimidin türevi (53) elde edilmiştir.

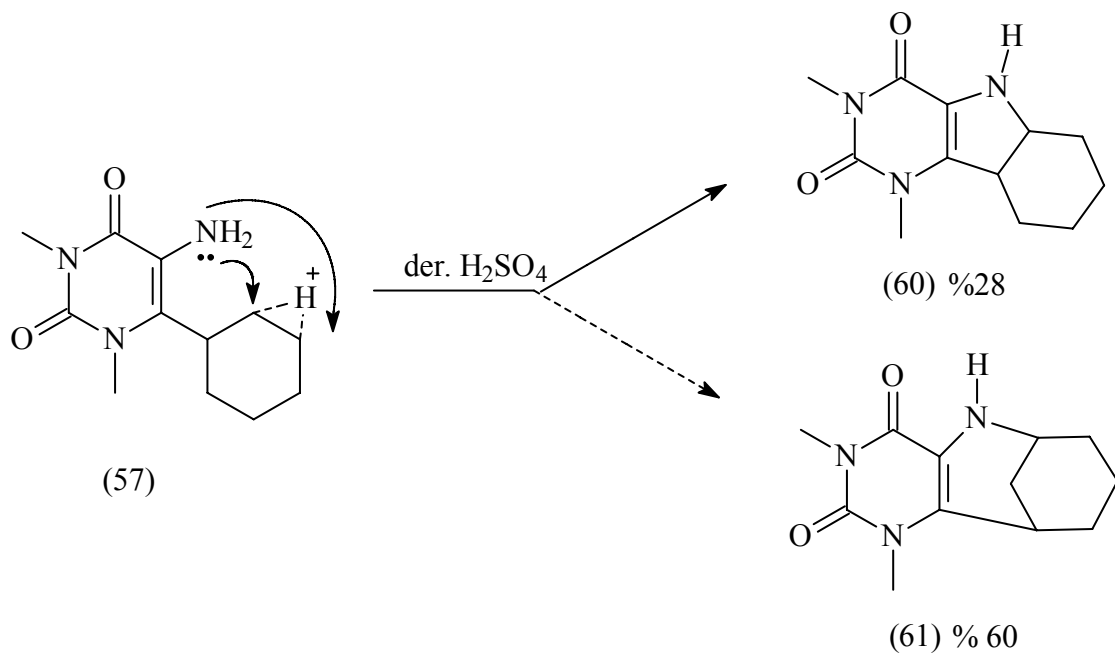
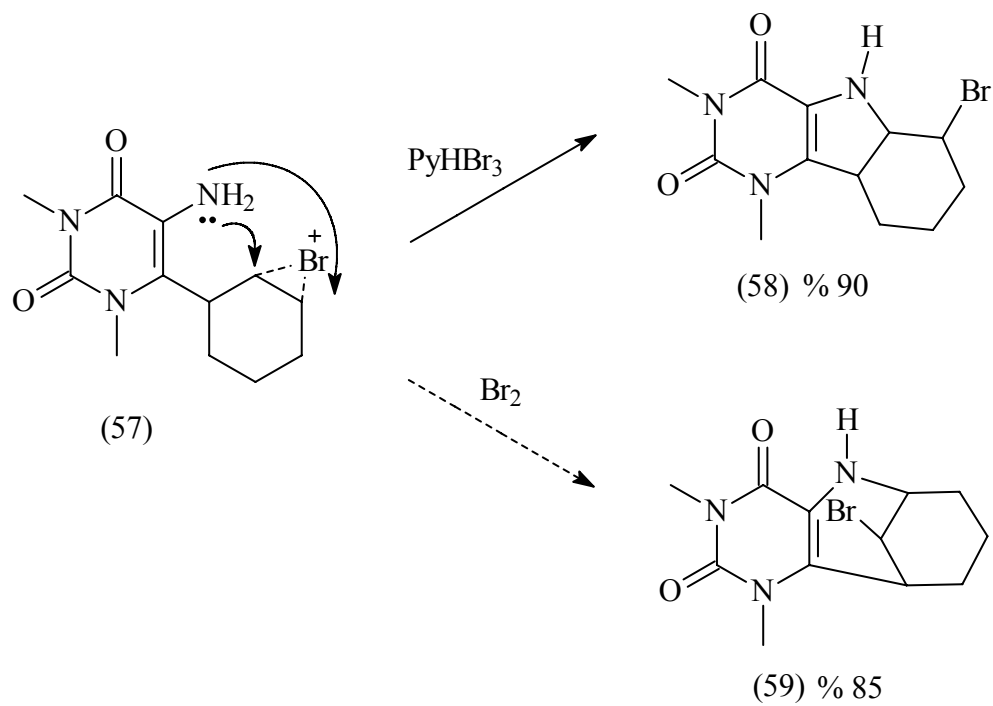


(Reaksiyon 2.2.8)

Tez çalışması kapsamında hedeflenen çalışmalardan biri olan 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile alkenil halojenürlerin reaksiyonlarından çıkılarak pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin eldesine benzer çalışmalar Majumdar ve arkadaşları tarafından 5-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile gerçekleştirilmiştir. Bunlardan birinde 1,3-dimetil-5-(metilamino)pirimidin-2,4-dionun (54) 3-bromsiklohekzen (55) ile reaksiyonuyla 5-amino-1,3-dimetil-6-(sikloheks-2-enil)-pirimidin-2,4-dion (56) sentezlenmiş ve halkalaşma reaksiyonu ile pirolo[3,2-d]pirimidin-2,4-dion türevi (57) elde edilmiştir. Halkalı bileşiğin eldesi için brom, piridinyum hidrottribromür ve sülfürik asit kullanılmıştır. PyHBr₃ ile gerçekleştirilen reaksiyon sonucu ekzo- (58) katılma ürünü elde edilirken, Br₂ kullanıldığı zaman endo- katılma ürününün (59) oluştuğu gözlemlenmiştir. H₂SO₄ kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda %28 verimle hedeflenen ürünün (60), %60 verimle ise endo- ürünün (61) oluştuğu tespit edilmiştir (Majumdar 2001).

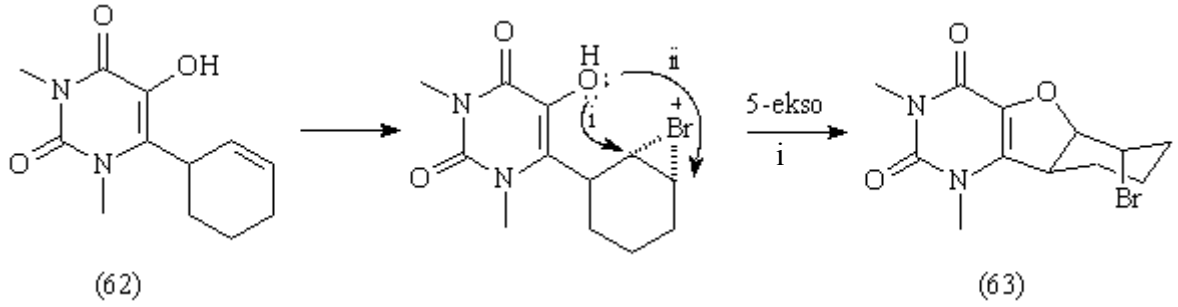


(Reaksiyon 2.2.9)



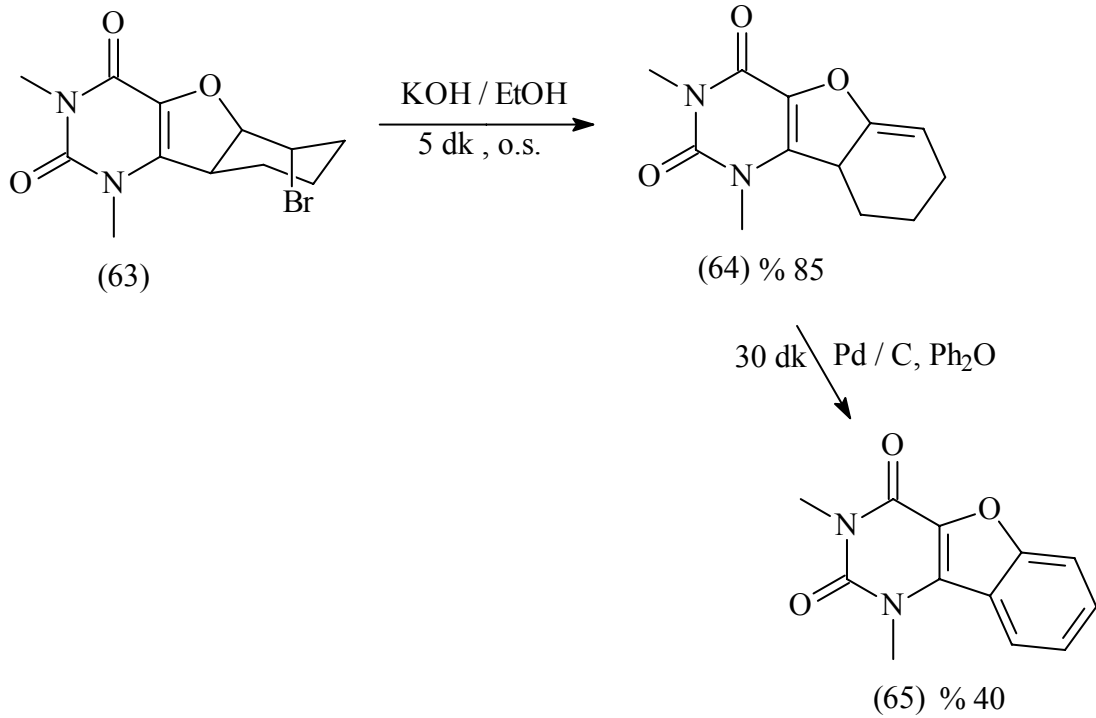
(Reaksiyon 2.2.9 devamı)

Benzer bir çalışmada, 1,3-dimetil-5-hidroksi-6-(sikloheks-2-enil)-pirimidin-2,4-dionun (62) halkalaşma reaksiyonundan furo[3,2-d]pirimidin-2,4-dion (63) elde edilmiştir. Halkalaşma reaksiyonunda bromlama araçları olarak brom, piridinyum hidrotribromür ve heksametilentetramin hidrotribromür kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda, 5-ekzo katılma sonucunda yüksek verimlerle (% 80-92) furo[3,2-d]pirimidin-2,4-dion türevi (64) elde edilmiştir (Majumdar 2001).



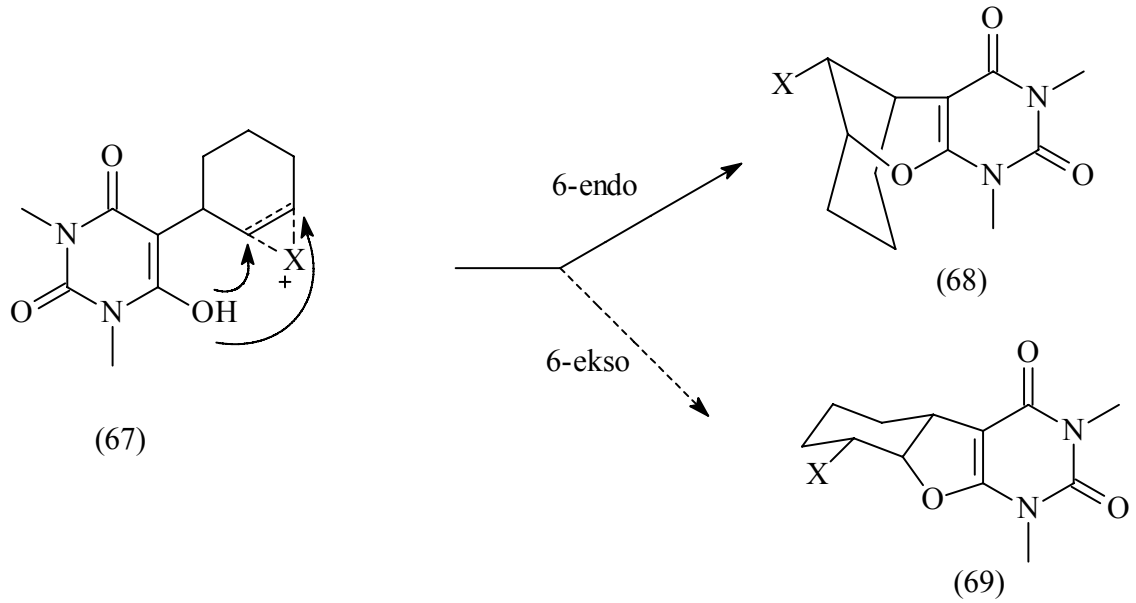
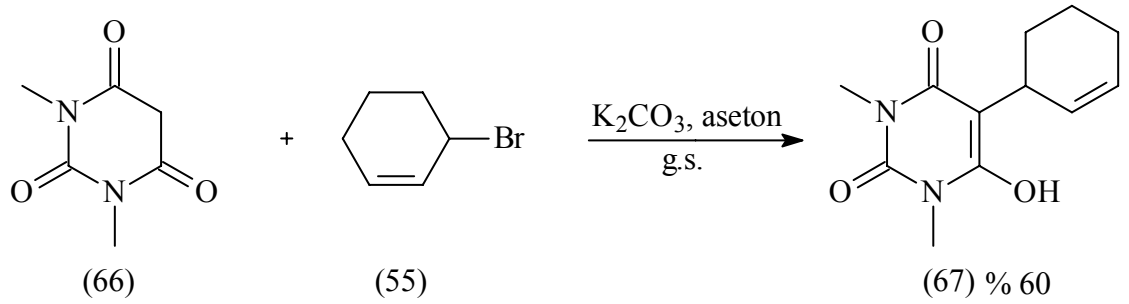
(Reaksiyon 2.2.10)

Elde edilen furo[3,2-d]pirimidin türevinin (63) KOH ile etkileştirilmesi ile % 85 verimle 64 nolu ürün elde edilmiş ve ardından sikloheksen halkası %10' luk Pd katalizörü ile aromatik hale (65) çevrilmiştir. Halkalaşma reaksiyonu için sülfürik asit kullanıldığında ise 5-endo katılma ürünü elde edilmiştir.



(Reaksiyon 2.2.11)

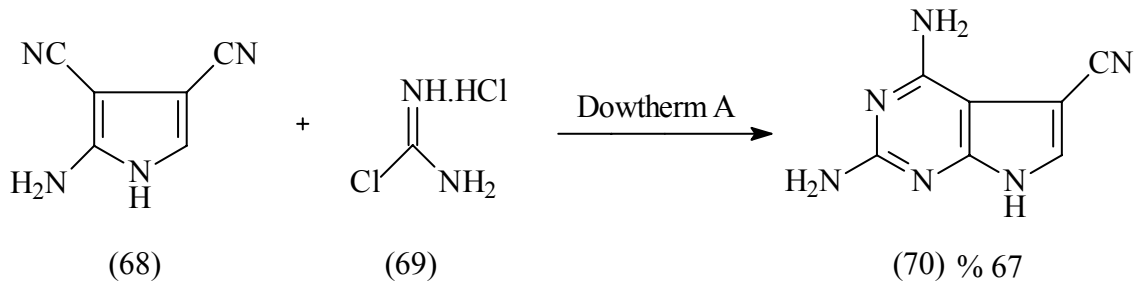
Majumdar et al. (2003) bir başka çalışmasında 1,3-dimetilbarbitürük asit (66) 3-bromsiklohekzen (55) ile 5-konumundan alkillenmiştir. Elde edilen 1,3-dimetil-6-hidroksi-5-(siklohekz-2-enil)-pirimidin-2,4-dionun (67) halkalaşma reaksiyonu farklı reaktifler kullanılarak incelenmiştir. Bu bileşiğin Br₂ ile reaksiyonundan sadece 6-ekso katılma-halkalaşma reaksiyonuyla bir furo[2,3-d]pirimidin türevi (69) (%50) elde edilirken, N-iyot süksinimit, heksametilentetramin hidrotribromür ve sülfürik asit ile 6-endo katılma ürünü (68) (% 60-85) elde edilmiştir (Majumdar 2002).



(Reaksiyon 2.2.12)

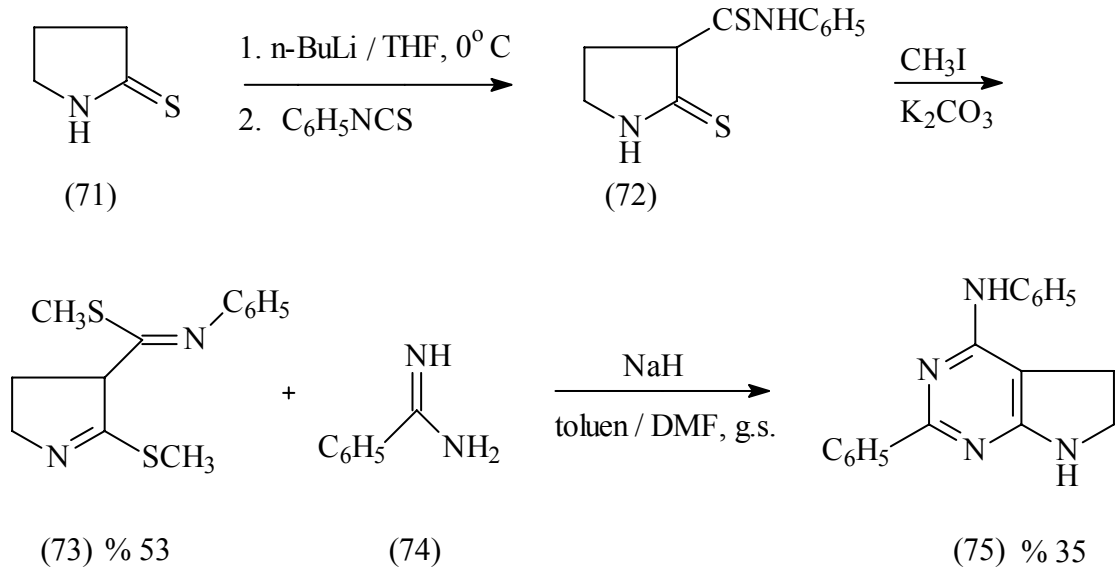
Pirol[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde kullanılan ikinci grup çalışmalar, çıkış maddesi olarak pirol türevlerinin kullanıldığı ve pirimidin halkasının bunun üzerinden yapıldığı yöntemlerdir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı, çıkış maddesi olarak kullanılan pirol türevlerinin sentezinin zor ve ekonomik olmamasıdır.

2-Amino-3,4-siyanopirölün kloroformamidin hidroklorür ile 160-170°C’de 48 saat sürdürülen reaksiyonu sonucunda 2,4-diamino-5-siyanopirolo[2,3-d]pirimidin % 67 verimle sentezlenmiştir (Gangjee 1995).



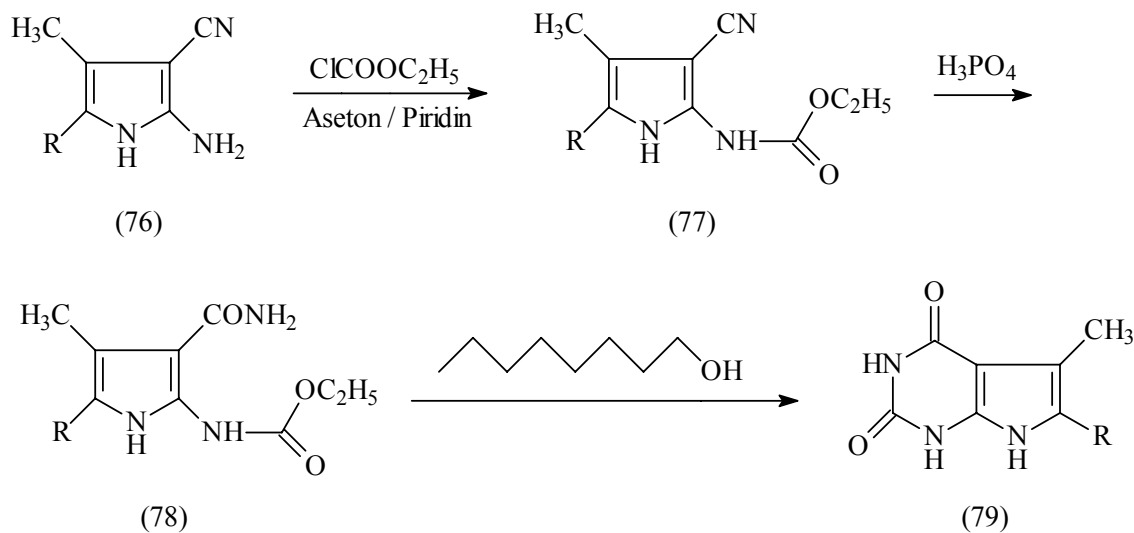
(Reaksiyon 2.2.13)

Takahata et al. (1985) yaptığı bir çalışma da tiyobütrolaktamdan (71) çıkılarak pirol[2,3-d]pirimidin elde edilmiştir. Tiyolaktam bileşiğinin sırasıyla bütillityum, fenilizotiyosiyanat ve metiliyodür ile reaksiyonundan % 53 verimle elde edilen (73) bileşiğinin sodyumhidrür varlığında benzamidin ile reaksiyonundan % 35 verimle hedef ürün (75) elde edilmiştir.



(Reaksiyon 2.2.14)

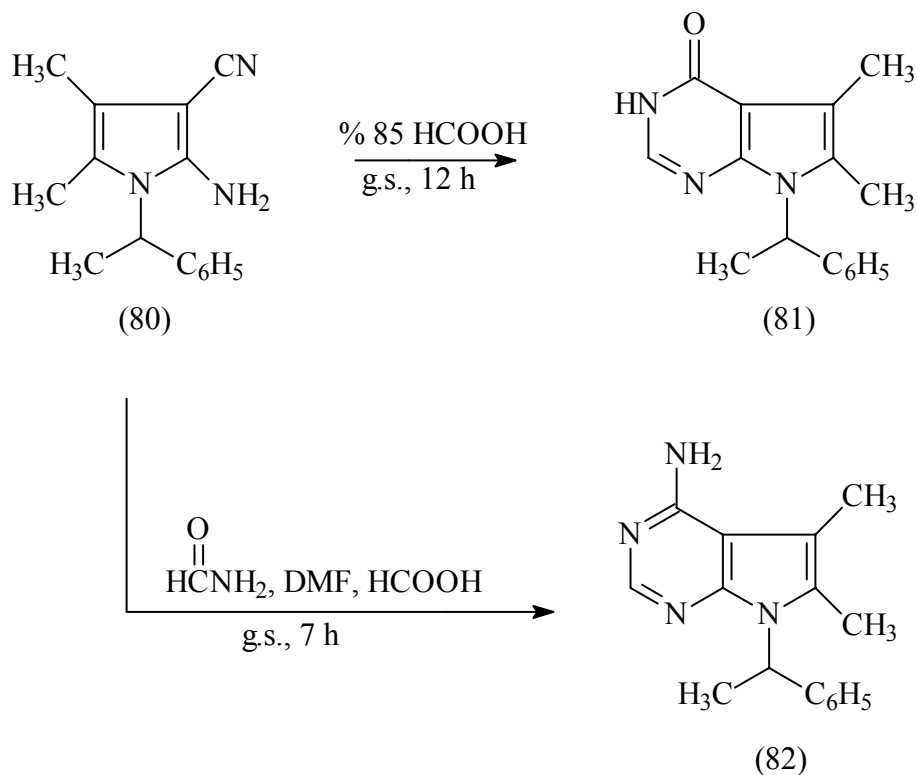
2-Amino-3-siyanopirollerin amino grubunun açılmesi, siyano grubunun hidrolizi ve ısıllı halkalaşma reaksiyonu sonrasında pirolo[2,3-d]pirimidin-2,4-dion türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada 2-amino-4-metil-3-siyanopirrol bileşiminin (76) susuz aseton ve piridin varlığında etil kloroformat ile açılme reaksiyonu sonrasında 2-karboetoksiamido-4-metil-3-siyanopirrol türevleri (77) elde edilmiştir. Siyano grubunun % 85' lik fosforik asit ile hidrolizi ile 3-karboksamido-2-karboetoksiamido-4-metilpirrol (78) ve 1-oktanol içerisinde ısıllı halkalaşma reaksiyonu ile hedef ürün pirolo[2,3-d]pirimidin-2,4-dionlar (79) elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda 77, 78, 79 ürünleri oldukça yüksek verimlerle elde edilmiş olmasına rağmen, toplam verimler % 50-60 arasında kalmıştır (Etson 1979).



R: CH₃, C₂H₅, CH₂CH(CH₃)₂, C₆H₅, CH₂C₆H₅

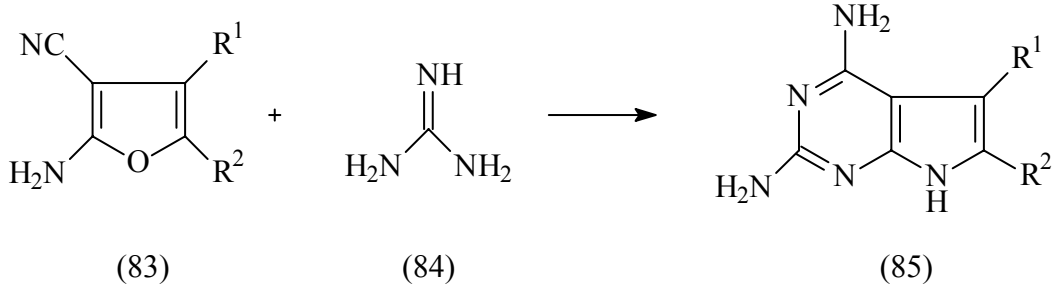
(Reaksiyon 2.2.15)

Pirololo[2,3-d]pirimidin sentezi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, Jorgensen ve arkadaşları (1985) N-(1-feniletil)-2-amino-4,5-dimetil-3-siyanopirolden (80) çıkarak % 100' e varan verimlerle pirololo[2,3-d]pirimidin türevlerini (81, 82) elde etmişlerdir.



(Reaksiyon 2.2.16)

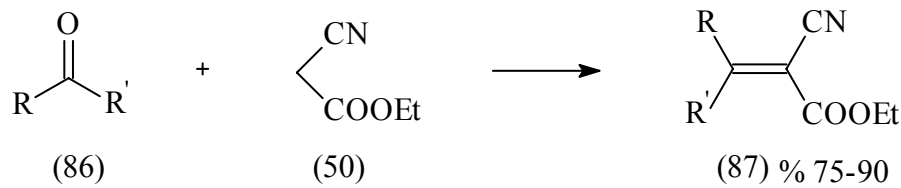
Taylor et al. (1995) 2-amino-4-metil-3-siyanofuran (83) ile guanidinin (84) NaOMe ortamında denedikleri kondenzasyon reaksiyonunda 2,4-diamino-5-metilfuro[2,3-d]pirimidin yerine 2,4-diamino-5-metilpirolo[2,3-d]pirimidin elde edilmiştir. Beklenmeyen halka dönüşümü karşısında fonksiyonlu grupların değiştirilerek yapıldığı reaksiyonlarda da aynı sonuçlarla karşılaşmıştır.



R¹: CH₃, R²: H (% 67); R¹: CH₃CH₂, R²: H (% 66); R¹: C₆H₅, R²: H (% 42)
(Reaksiyon 2.2.17)

2.3 Etil Alkilidensiyanoasetat ve Etil Alkenilsiyanoasetatların Sentezleri ve Diamino Bileşikleri ile Reaksiyonları

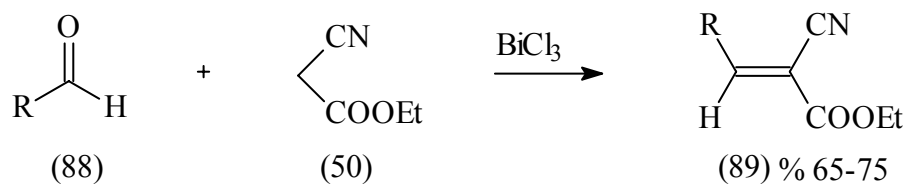
Aldehit ve ketonların kondenzasyon reaksiyonları nükleofilik katılma-ayrılma şeklinde uygun aktif metilen bileşikleri ile de gerçekleşir. Aldehit ve ketonların siyanoasetat esterleri ile kondenzasyon reaksiyonları 1900' lü yıllardan bu yana bilinmektedir. Karbonil bileşiklerinin kondenzasyon reaksiyonlarının mekanizması bir grup denge reaksiyonudur. Aktif metilen bileşiğinde enolizasyon sonucu oluşan iyonik yapının karbonil bileşiğine nükleofilik katılmasıyla ve devamında suyun ayrılmasıyla alkiliden yapıdaki ürün oluşur. Knoevenagel ve Dobner kondenzasyon reaksiyonlarında katalizör olarak amonyum asetat/asetik asit ve asetik asit/piperidin gibi bileşikler kullanılmıştır. Oluşan suyun uzaklaştırılması için en iyi yöntem; benzen ve toluen gibi inert bir çözücü kullanılarak su ile azeotropik karışım oluşturulması ve Dean-Stark tuzağı yardımı ile suyun ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Bu yöntem, birçok alifatik ve aromatik aldehitlere uygulanabildiği gibi çok zor reaksiyon veren metil ketonlara da uygulanarak %100' lere varan verimlere ulaşılmıştır (Cope 1937, 1941, Hein 1961, Briggs 1970).



R': H veya alkil

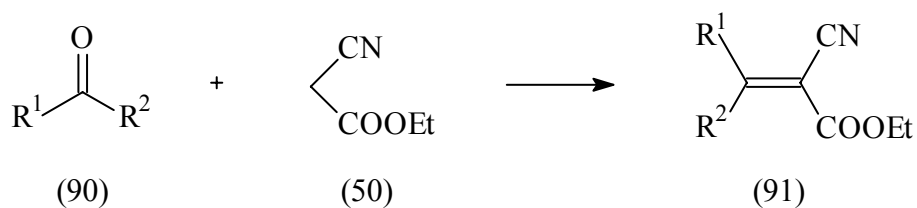
(Reaksiyon 2.3.1)

Aldehitler (88) ile etil siyanoasetatın (50) kondenzasyon reaksiyonunda katalizör olarak Lewis asitleri de kullanılmıştır. Katalizör olarak BiCl₃' un kullanıldığı reaksiyonlarda etil alkilidensiyanoasetat türevleri (89) yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Prajapati 1992).



(Reaksiyon 2.3.2)

Musaoğulları (2003) piperidinyum asetat/benzen ortamında sikloheksanon, izobütiraldehit, 2-fenilpropionaldehit ve n-bütiraldehitin (90) etil siyanoasetat (50) ile kondenzasyon reaksiyonlarını incelemiş ve etil alkilidensiyanoasetat türevlerini (91) başarılı bir şekilde yüksek verimlerle sentezlemiştir.



R¹, R²: (CH₂)₅ (% 84)

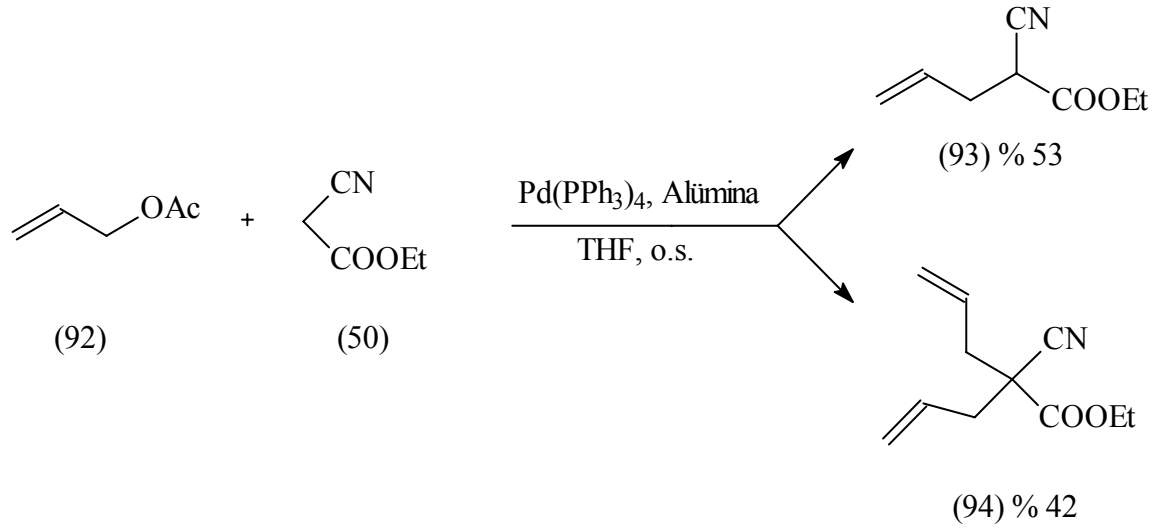
R¹: H, R²: CH(CH₃)₂ (% 83)

R¹: H, R²: CHCH₃C₆H₅ (% 54)

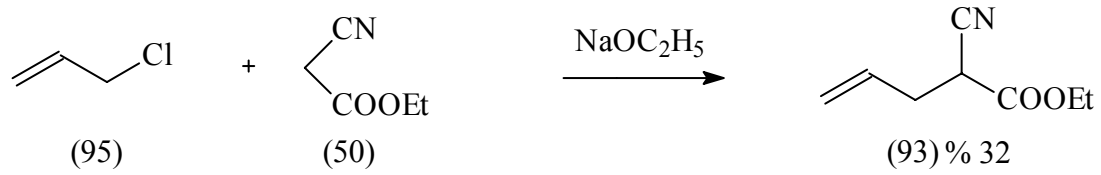
R¹: H, R²: (CH₂)₂CH₃ (% 39)

(Reaksiyon 2.3.3)

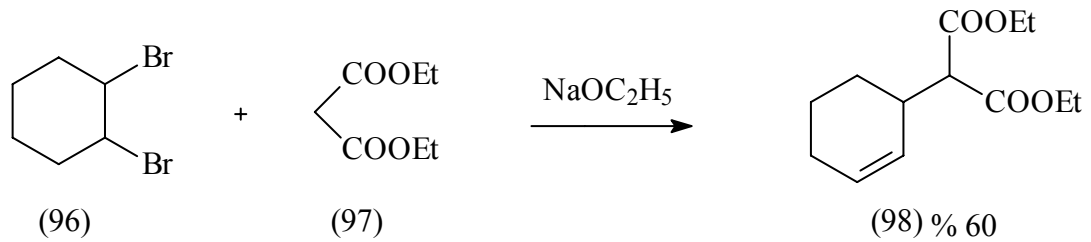
Aktif metilen bileşiklerinin (malonat, siyanoasetat vb) alkillenme reaksiyonları çok iyi bilinmektedir. Değişik bazlar ve katalizörler varlığında yüksek verimlerle alkillenme reaksiyonları siyanoasetat (50) ve malonatlarla (97) gerçekleştirilmektedir. Diğer taraftan güçlü alkillenme reaktifleri olan alilik halojenürlerle (95) siyanoasetatlarla mono ürünün (93, 98) yanı sıra önemli miktarda dialkil ürününde (94) oluştuğu, hatta bazı durumlarda tek ürün olarak dialkil türevinin oluştuğu ve saflaştırma işlemlerinde karşılaşılan zorluklar nedeniyle elde edilen monoalkil ürün verimlerinin düşük olduğu görülmektedir (Mousseron 1946, Ferroud 1984, Engels 2000).



(Reaksiyon 2.3.4)



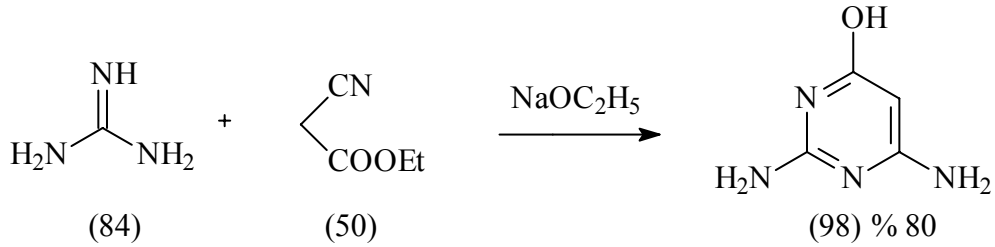
(Reaksiyon 2.3.5)



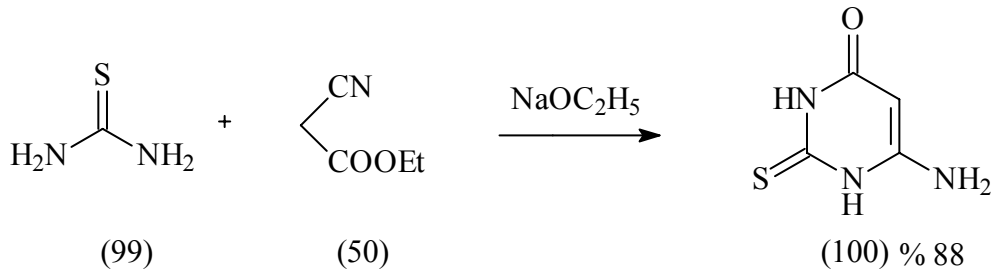
(Reaksiyon 2.3.6)

Etil alkilidensiyoasetatların sentezine ek olarak etil alkenilsiyanoasetat türevlerinin sentezi Musaoğulları (2003) tarafından da incelenmiştir. Güçlü bir baz (sodyum alkoksit) varlığında alil klorür (95) ve 1,2-dibromsikloheksan (96) ile etil siyanoasetatın (50) alkenilleme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar sonucunda monoalkenil ürünlerin yanı sıra dialkenil ürünlerinde yüksek oranda oluştuğu gözlemlenmiştir. Monoalkenil ürünlerin saflaştırılmasında karşılaşılan sorunlar nedeniyle ürün verimlerinin düşük olduğu belirtilmiştir.

Pirimidin bileşikleri için genellikle iki sentez yöntemi kullanılmaktadır. Birincisi etil siyanoasetat türevlerinin (1, 2, 50) alkoksitler gibi güçlü bir baz varlığında üre (28) ve türevleri gibi 1,3-diamin bileşikleri (84, 99, 103) ile gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonudur (Vanallen 1956, West 1961, Reaksiyon 2.3.7 ve Reaksiyon 2.3.8), (Musaoğulları 2003, Reaksiyon 2.3.9). İkincisi ise asetanhidrit varlığında siyanoasetik asit (104) ile üre ve türevlerinin (103) reaksiyonu sonucu oluşan üreit türevlerinin (105) bazik ortamda halkalaştırılması ile pirimidin türevlerinin eldesidir (8, 98, 100, 101, 102, 106, 107) (Hepner 1932, Papesch 1951, Blicke 1954). Etil siyanoasetat türevlerinden pirimidin türevlerinin sentezi yüksek verimlerle, tek basamakta gerçekleştirildiği için en çok tercih edilen yöntemdir.



(Reaksiyon 2.3.7)

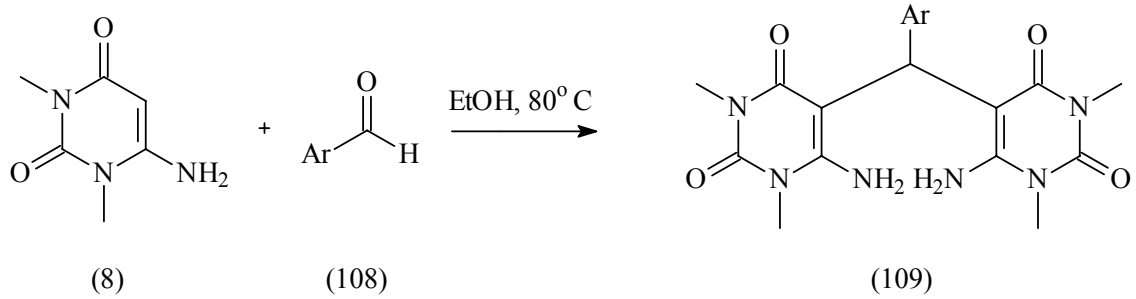


(Reaksiyon 2.3.8)

2.4 Pirimidin Bazlarının Aldehit ve Ketonlarla Kondenzasyon Reaksiyonları

Tez çalışması kapsamında, 6-aminopirimidin-2,4-dion türevlerinin aldehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonları ve oluşan kondenzasyon ürünlerinin halkalaşma reaksiyonları ile iki ve/veya üç halkalı pirimidin türevlerinin sentezleri de araştırılacağından bu konuda ayrıntılı bir literatür araştırması yapılmıştır.

Yapılan araştırma sonucunda, 6-amino-1,3-dimetil-pirimidin-2,4-dion (8) ile aldehitlerin (108), çok basamaklı veya tek basamakta çok bileşenli türevlendirme çalışmalarının literatürde yer aldığı gözlemlenmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalardan birinde, 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ve bazı aromatik aldehitlerin (108) termal kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Azizian 2006). Farklı aromatik aldehitlerle yapılan reaksiyonlarda 5-konumundan kondenzasyon ile oluşan 5-arilmetiliden ürününe, ikinci bir 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) Michael katılması sonucunda dipirimidin-2,4-dion türevleri (109) yüksek verimlerle (% 88-93) elde edilmiştir. Bu koşullarda birincil kondenzasyon ürünü 5-arilmetiliden-6-imino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun hemen reaksiyon vermesi nedeniyle kararlı bir şekilde elde edilemediği görülmüştür.

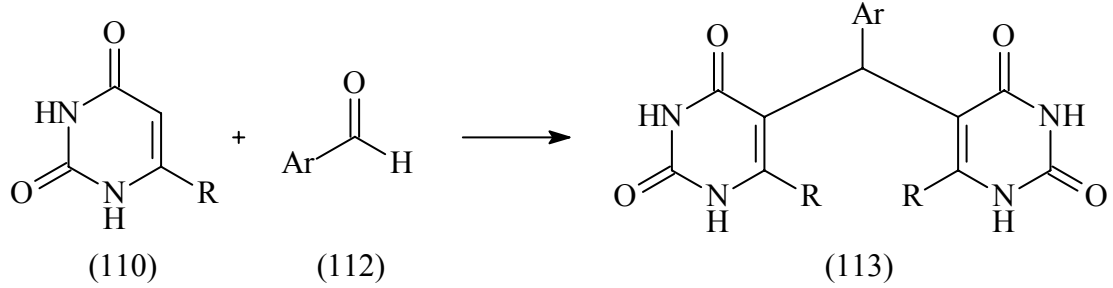


Ar: Ph, 4-NO₂-Ph, 4-MeO₂-Ph, 4-Me-Ph, 4-Cl-Ph

(Reaksiyon 2.4.1)

Pirimidin bazları (110, 111) ile aldehitlerin (112) kondenzasyon reaksiyonları üzerine yapılan bir başka çalışmada elektron çekici heterosiklik aldehitlerle, hidroksimetil-pirimidin-2,4-dion ürününün, elektronca zengin aromatik aldehitlerle ise (benzaldehit gibi) dipirimidin türü ürünün (113) % 60-80 gibi verimlerle oluştuğu gözlemlenmiştir.

Aynı koşullarda alifatik aldehytler ile (asetaldehit, propiyonaldehit ve sinnamaldehit) yapılan deneyler sonucunda hiç bir ürün elde edilemediği rapor edilmiştir (Lam 1986).

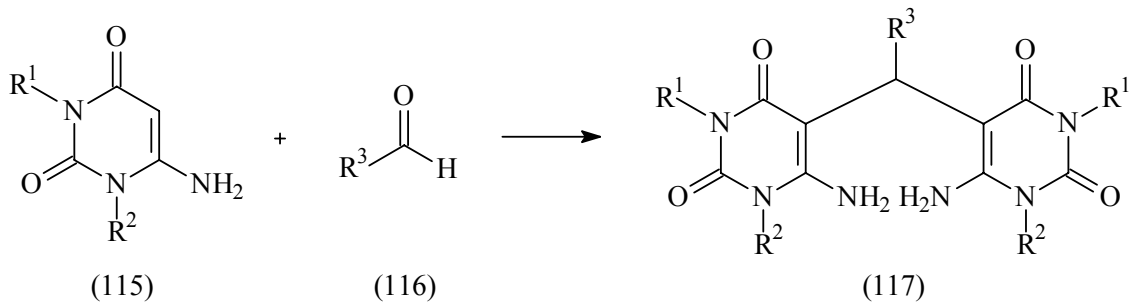


Ar: 6-metil-3-piridinil, 3-kinolil, 4-kinolil, 4-nitrofenil, 4-piridinil

R: H (110), NH₂ (111)

(Reaksiyon 2.4.2)

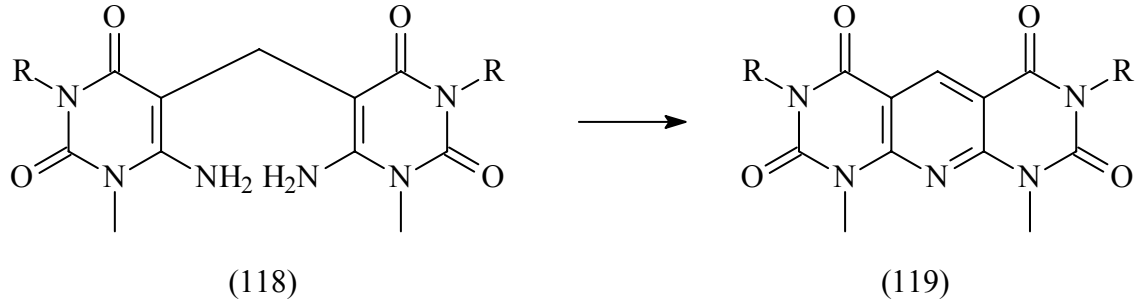
6-Amino-pirimidin-2,4-dion türevleri (115) ile asetaldehit, propiyonaldehit, krotonaldehit gibi alifatik aldehytlerin ve benzaldehitin kondenzasyon reaksiyonları sulu ortamda gerçekleştirilmiştir. W. Pfliderer ve arkadaşlarının (1966) gerçekleştirdiği bu çalışmada, ortamın nötr olmasına rağmen, reaksiyon hidroksimetil türevinin oluştuğu basamakta kalmamış ve dipirimidin türü ürün (117) elde edilmiştir. Fakat bu koşullarda alifatik aldehytlerle elde edilen ürün verimlerinin çok düşük (%5 - %31) olduğu belirtilmiştir.



R¹, R²: H, Me; R³: H, CH₃, C₂H₅, CH=CH-CH₃, C₆H₅

(Reaksiyon 2.4.3)

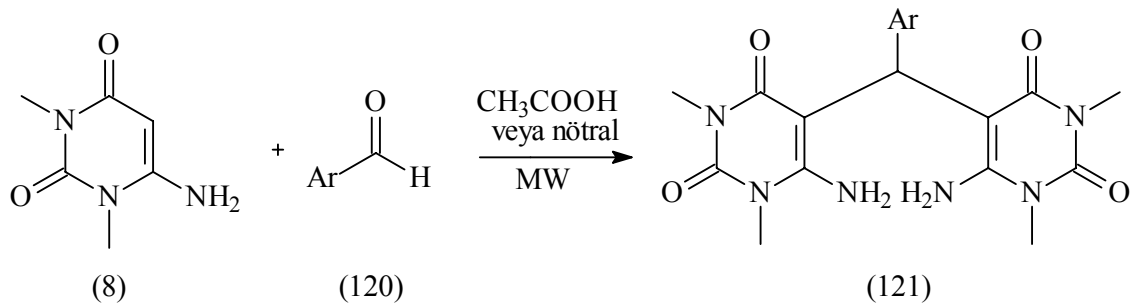
Pfleiderer ve arkadaşları (1966) formaldehit ile 6-amino-1-metil-3H-pirimidin-2,4-dion (115) ve 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) reaksiyonundan elde ettikleri ürünleri (118) 1 N HCl varlığında üç halkalı pirimidin türevlerine (119) düşük verimlerle dönüştürmüşlerdir.



R: H % 10
R: Me % 16

(Reaksiyon 2.4.4)

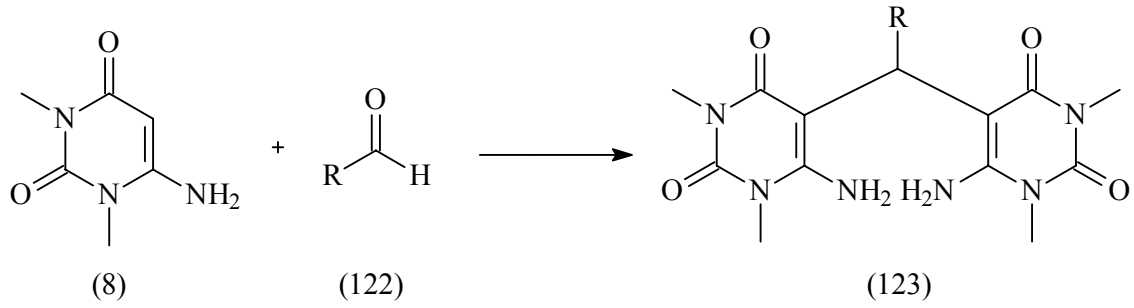
Yakın bir zamanda gerçekleştirilen bir başka çalışmada, mikrodalga enerjisi kullanılarak 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) aldehitlerle (120) reaksiyonları araştırılmıştır. Bu çalışmada aromatik aldehitlerin nötral ve asidik ortamda reaksiyonu incelenmiş ve bir önceki çalışmalara benzer şekilde dipirimidin türü ürün (121) elde edilmiştir. Mikrodalga enerjisi kullanılarak yapılan bu çalışmalarda da 5-hidroksimetil ya da 5-metilidenpirimidin türü bir ürün elde edilemediği gözlemlenmiştir (Dabiri 2007).



Ar: C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄

(Reaksiyon 2.4.5)

Pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-dionların sentezi amacıyla 6-amino-1,3-dimetil-pirimidin-2,4-dionun (8) krotonaldehit, sinmalaldehit ve benzaldehit ile reaksiyonları da incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda ortamın asidik ve nötral olması durumunda farklı ürünlerle karşılaşmıştır. Krotonaldehit ile 6 N HCl varlığında 1,3,5-trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-dion elde edilirken, etil alkolde herhangi bir ürünün oluşmadığı gözlemlenmiştir. Diğer taraftan sinmalaldehitte ise tam tersi koşullarda (EtOH, 80°C) 7-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-dion elde edilmiş, yüksek sıcaklıklarda ise dipirimidin türevi (123) (% 25) oluşmuştur (Wawzonek 1976).



(Reaksiyon 2.4.6)

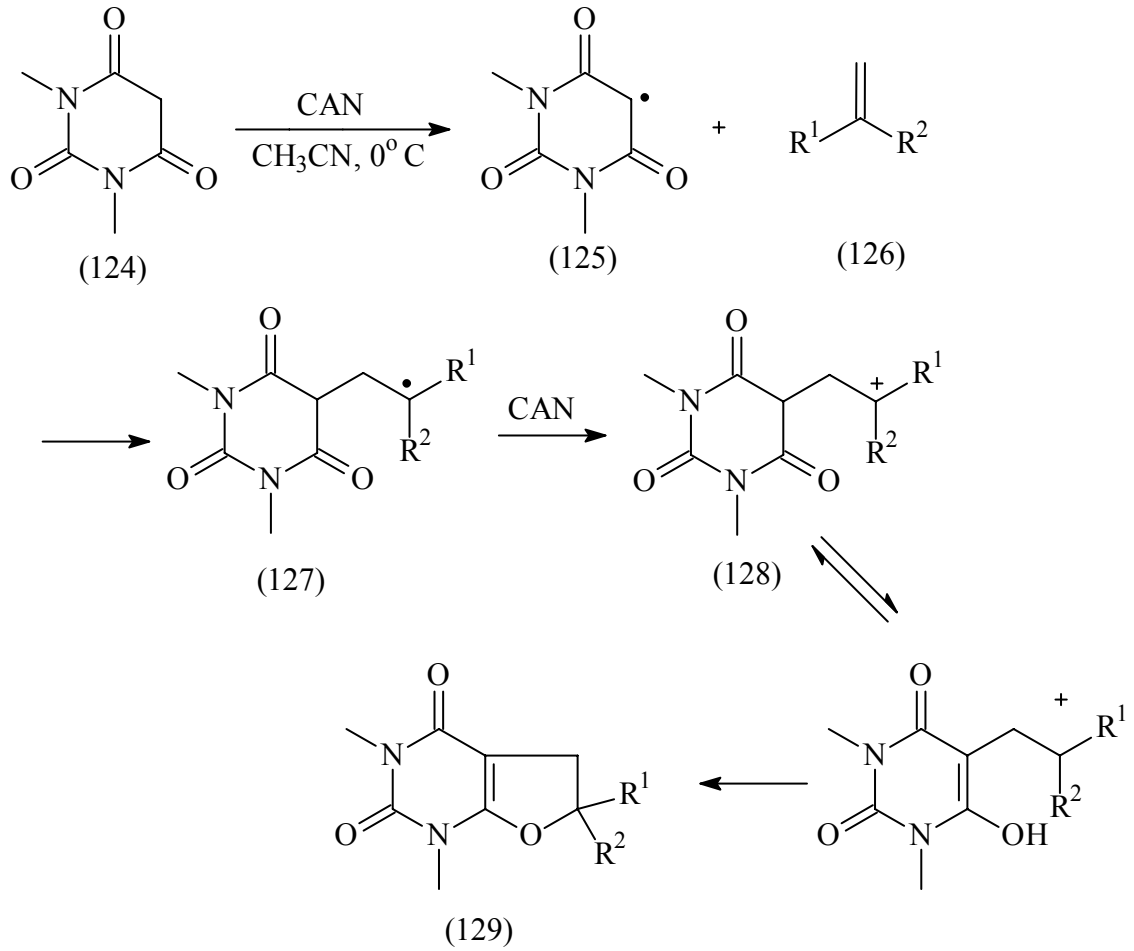
Sonuç olarak, literatürde yer alan çalışmalardan da görüleceği gibi, bazı pirimidin türevlerinin aromatik aldehitlerle kondenzasyon reaksiyonları sonucunda özellikle dipirimidin türü ürünler oluşurken, 5-alkilidenpirimidin türü ürünlerin oluşmadığı gözlenmiştir. Alifatik aldehitlerin ise çok düşük verimlerle dipirimidin türü ürünleri verdiği belirlenmiştir.

2.5 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Pirimidin Türevlerinin Sentezi

Bu tez çalışmasında pirol[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde alternatif bir yöntem olarak, pirimidinlerin uygun şartlarda yükseltgenmesiyle oluşturulacak radikalik ara ürünlerin, alkenlerle eşleşme-halkalaşma reaksiyonlarıyla halkalı pirimidin türevlerinin sentezinin araştırılması da planlanmıştır. Bu amaçla yapılan literatür araştırmasında farklı furan ve furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezinde hem elektrokimyasal yükseltgenme, hem de kimyasal yükseltgenme yöntemlerinin kullanıldığı gözlenirken, pirolpirimidinlerin

sentezinde bu yöntemlerin hiç kullanılmadığı anlaşılmıştır. Aşağıda furo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde radikalik yükseltgenme yöntemlerinin uygulanması ile ilgili literatürdeki mevcut örneklere yer verilmiştir.

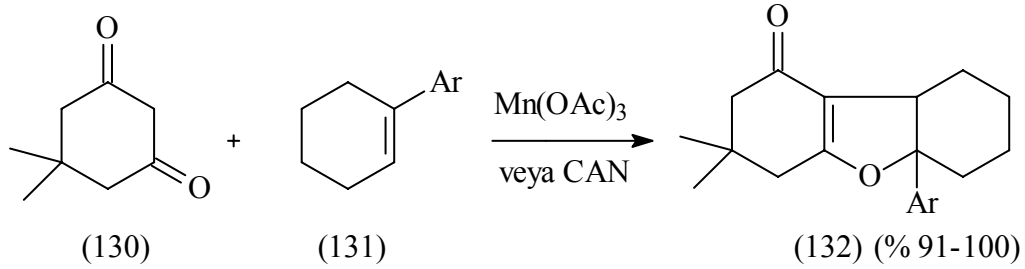
Pirimidin-2,4,6-trion türevi olan barbitürik asitin (124), seryum amonyum nitrat (CAN) kullanılarak yükseltgenmesiyle oluşan radikalik ara ürünün (125) bazı alkenlere (126) katılması ile furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin (129) sentezi literatürde karşılaşılan tek örnektir (Kobayashi 2000).



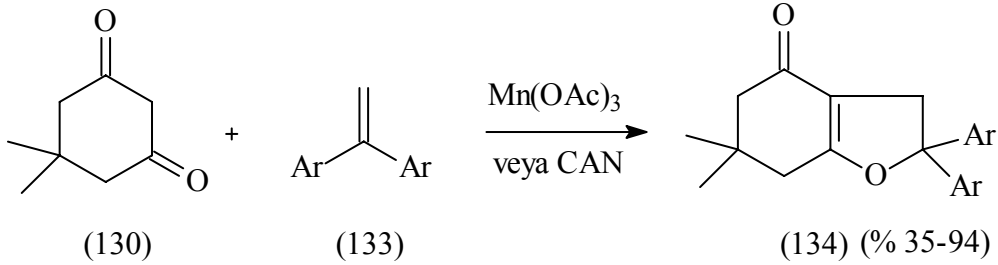
R ¹ , R ² : C ₆ H ₅	Verim: % 80
R ¹ : Me, R ² : OAc	Verim: % 36
R ¹ : Me, R ² : CO ₂ Me	Verim: % 26
R ¹ : Me, R ² : CH ₂ OH	Verim: % 27

(Reaksiyon 2.5.1)

Yükseltgenme reaksiyonları ile pirolo[2,3-d]pirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezi ile ilgili reaksiyonlar literatürde yer almasa da, çalışma şartlarının belirlenmesinde temel alınabilecek olan 1,3-sikloheksandion gibi 1,3-dikarbonil bileşiklerinin bu amaçla gerçekleştirilen birçok reaksiyonu mevcuttur. Örneğin Kajikawa et al. (2001) çalışmaları olan, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandionun (130) mangan ve seryum tuzları kullanılarak alkenlere (131, 133) katılma reaksiyonu bu alanda gerçekleştirilen örnek çalışmalardan biridir. Mn(III) ve seryum(IV) tuzlarının yükseltgenme reaktifi olarak kullanıldığı bu çalışmalarda Mn(III)asetat daha başarılı bulunmuş ve daha yüksek ürün verimleri gözlenmiştir.



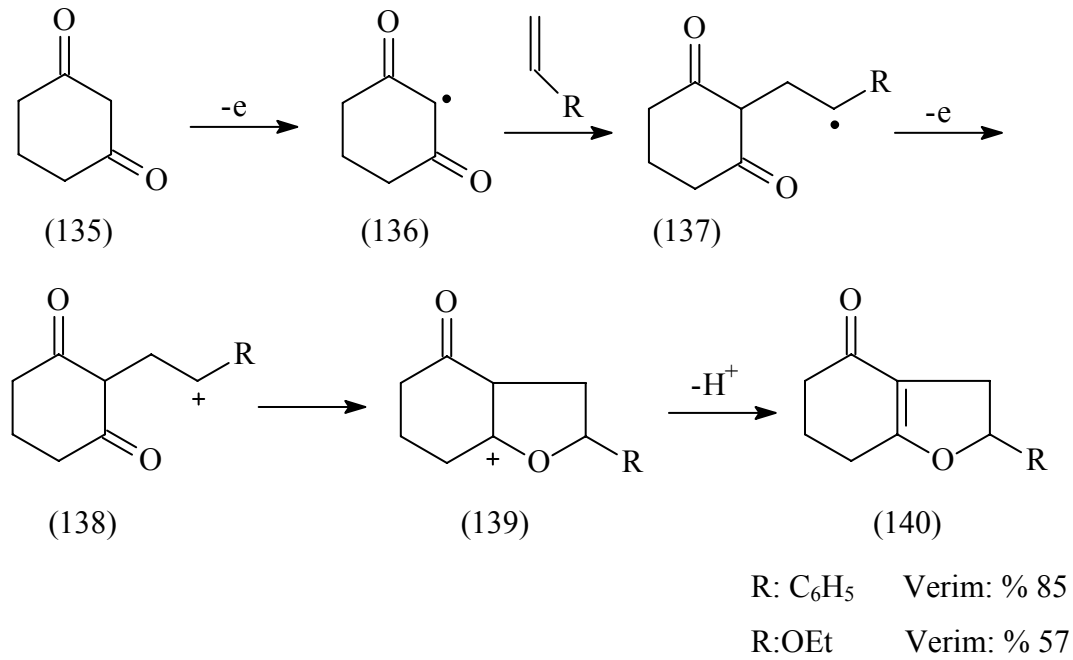
Ar: C₆H₅, 4-Cl-C₆H₅, 4-Me-C₆H₅



Ar: C₆H₅, 4-Cl-C₆H₅

(Reaksiyon 2.5.2)

1,3-Dikarbonil bileşiklerinin (135) bu yolla gerçekleştirilen reaksiyonları arasında elektrokimyasal yöntemle alkenlere katılma reaksiyonları da yer almaktadır. Elektrokimyasal yükseltgenme sonucu 1,3-dikarbonil bileşiklerinin alkenlere katılma reaksiyonları MeCN-TBABF₄ sisteminde incelenmiş ve %97' lere varan verimlerle furan türevleri (140) sentezlenmiştir (Yoshida 1986, 1988).

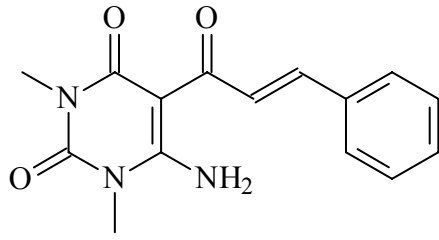


(Reaksiyon 2.5.3)

2.6 Biyolojik Aktivite Gösteren Pirimidin Esaslı Bazı Bileşikler

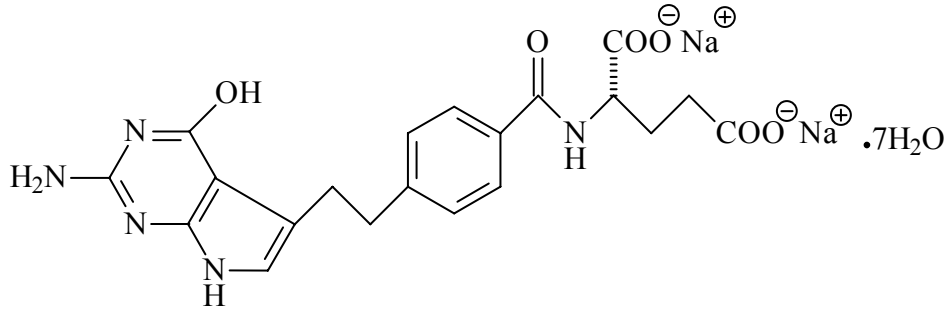
Pirimidin esaslı bileşiklerin sentezi üzerine yapılan çalışmaların temel sebebi bu bileşik sınıfının biyolojik aktivitesinin yüksek olmasıdır. Yeni ilaç aktif maddeleri sentezinde pirimidin türevleri alanında yapılan çalışmalar büyük önem kazanmıştır ve son yıllarda çalışmalar biyolojik aktivite çalışmaları üzerine odaklanmıştır. Pirimidin esaslı bu bileşiklerin, özellikle pirolo[2,3-d]pirimidinlerin, başta antikanser etki olmak üzere kemoterapötik aktiviteye (antiviral ve antibakteriyel) sahip olduklarını gösteren bir çok çalışma literatürde mevcuttur ve halihazırda bazı bileşikler ilaç olarak piyasaya sürülmüştür. Pirimidin ve bu bileşiğin iki veya üç halkalı birçok türevinin, farklı birçok aktiviteler gösterdiği ve bir kısmının halihazırda ilaç olarak kullanıldığı aşağıda verilen birkaç sınırlı örnek ile özetlenmiştir.

Bernier et al. (1985) bazı 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin biyolojik aktivitesinin araştırılması üzerine yaptıkları çalışmalarda 6-amino-1,3-dimetil-5-sinamoilpirimidin-2,4-dionun antikanser etkiye sahip olduğunu gözlemişlerdir.



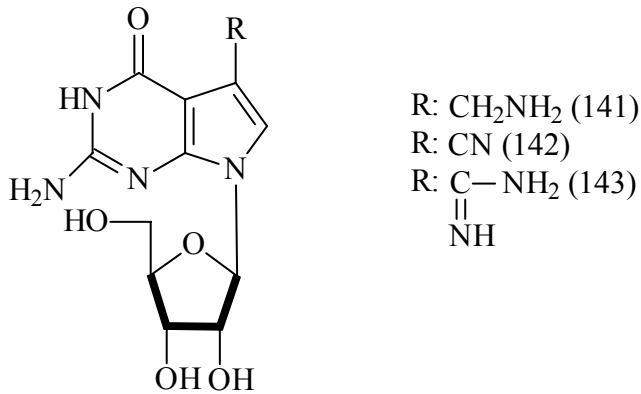
Şekil 2.8 5-Sinamoyl-1,3-dimetil-6-aminourasil

Lilly ilaç firması tarafından kanser ilacı olarak piyasa sürülmüş olan pemetreksed disodyum (ALIMTA®) bir pirolo[2,3-d]pirimidin türevidir. İlaç ilk olarak aspest kullanımı sonrasında görülmüş olan, Mesothelioma cinsi akciğer kanserine karşı tedavi edici yönde etki göstermektedir (Eli Lilly and Company 2004).



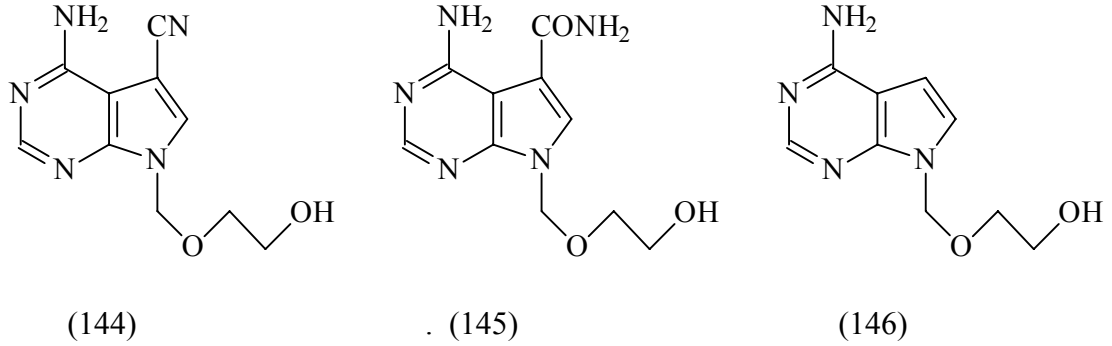
Şekil 2.9 Pemetreksed disodyum (ALIMTA®)

Koli basili olarak bilinen *Escherichia coli* bakterisine karşı kullanılan antibiyotikler arasında pirolo[2,3-d]pirimidin yapısında bileşiklerde mevcuttur (Cheng 1997).



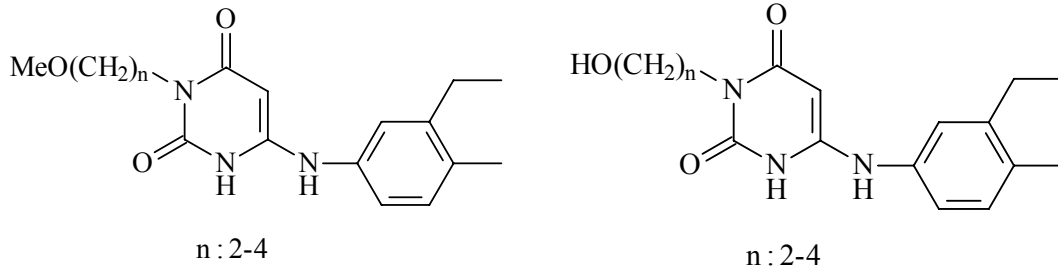
Şekil 2.10 PreQ₁ nükleosit (141), PreQ₂ nükleosit (142) ve Archaeosine (143)

Toyakamisin (144), sangivamisin (145) ve tubersidin (146) adlı doğal bileşikler antitümör aktivite gösteren pirolo[2,3-d]pirimidin esaslı yapılarıdır (Gupta 1989).



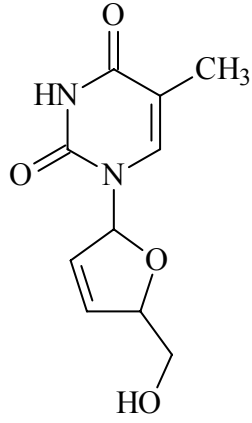
Şekil 2.11 Toyakamisin (144), sangivamisin (145) ve tubersidin (146)

Diğer taraftan 3-(metoksialkil)- ve 3-(hidroksialkil)-6-(3-etil-4-metilanilin)-pirimidin-2,4-dion bileşikleri yaralarda enfeksiyona yol açan *Staphylococcus aureus* isimli bakteriye karşı aktivite göstermektedir (Zhi 2003).



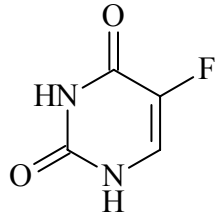
Şekil 2.12 3-(metoksialkil) ve 3-(hidroksialkil)-6-(3-etil-4-metilanilin)-pirimidin-2,4-dion

Piyasada Zerit adıyla yer alan, pirimidin-2,4-dion yapısındaki stavudin AIDS hastalığına karşı antiviral kemoterapötik ilaç olarak kullanılmaktadır (Türker 2006).



Şekil 2.13 Stavudin

5-Florpirimidin-2,4-dion, timidin nükleobaz biyosentezine etki ederek antikanserojen aktivite gösteren en basit pirimidin-2,4-dion yapısındaki bir bileşiktir (Shoemaker 2004).



Şekil 2.14 5-Florpirimidin-2,4-dion

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu bölümde; araştırma sırasında kullanılan materyal (cihaz ve kimyasal madde) ve yöntem hakkında bilgi verilmiştir.

3.1 Materyal

3.1.1 Spektral analizler

Erime noktası tayinleri, Elektrothermal marka kapiler erime noktası tayin cihazı kullanılarak yapılmıştır.

FTIR spektrumları, KBr pelletleri hazırlanarak Unicam Mattson 1000 veya ATR cihazı ile KBr pelleti hazırlamadan Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi kullanılarak alınmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

NMR spektrumları, Varian Mercury 400-400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrofotometresi kullanılarak CDCl_3 veya DMSO-d_6 çözücüleri içerisinde alınmıştır. Tetrametilsilan iç standart olarak kullanılmıştır (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı).

GC-MS analizleri, Agilent Technologies 6890N Network GC System gaz kromatografi ve Agilent Technologies 5975B VL MSD kütle spektrometresi kullanılarak yapılmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

Mikrodalga enerjisi kullanılarak yapılan sentezlerde CEM Discovery S-Class Mikrodalga Sentez Cihazı kullanılmıştır (Mustafa Güllü Araştırma Grubu).

Dönüşümlü voltametri ve sabit potansiyel elektrolizi deneyleri Radiometer VoltaLab PST050 potansiyostat ve High Voltage Booster 100 V HVB100 cihazları kullanılmıştır (Mustafa Güllü Araştırma Grubu).

3.1.2 Kimyasal maddeler

Deneyleerde çözücü olarak kullanılan aseton, benzen, diklormetan, N,N-dimetilformamit, kloroform, asetik asit, triflorasetik asit, etil alkol, metil alkol damıtılarak kullanıldı ve neme karşı korumak amacıyla 4A moleküler elek bulunan şişelerde muhafaza edildi (Perrin 1980).

K₂CO₃ ve TBAI (tetrabütil amonyum iyodür) havanda öğütölerek toz haline getirildi ve vakum altında kurutuldu. Na₂SO₄ ise 110°C'deki etöv içerisinde iki saat boyunca tutularak nemi uzaklaştırıldı ve bu şekilde kullanıldı.

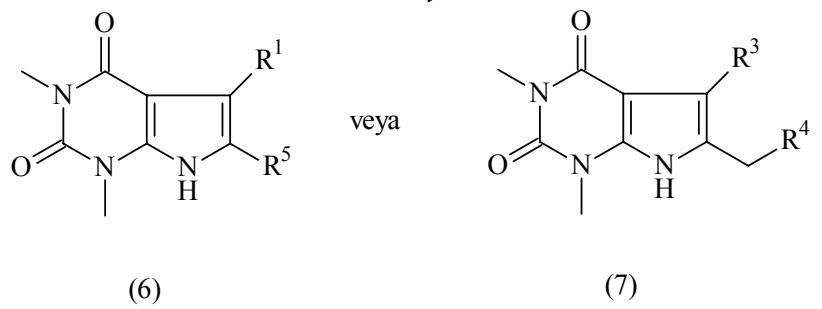
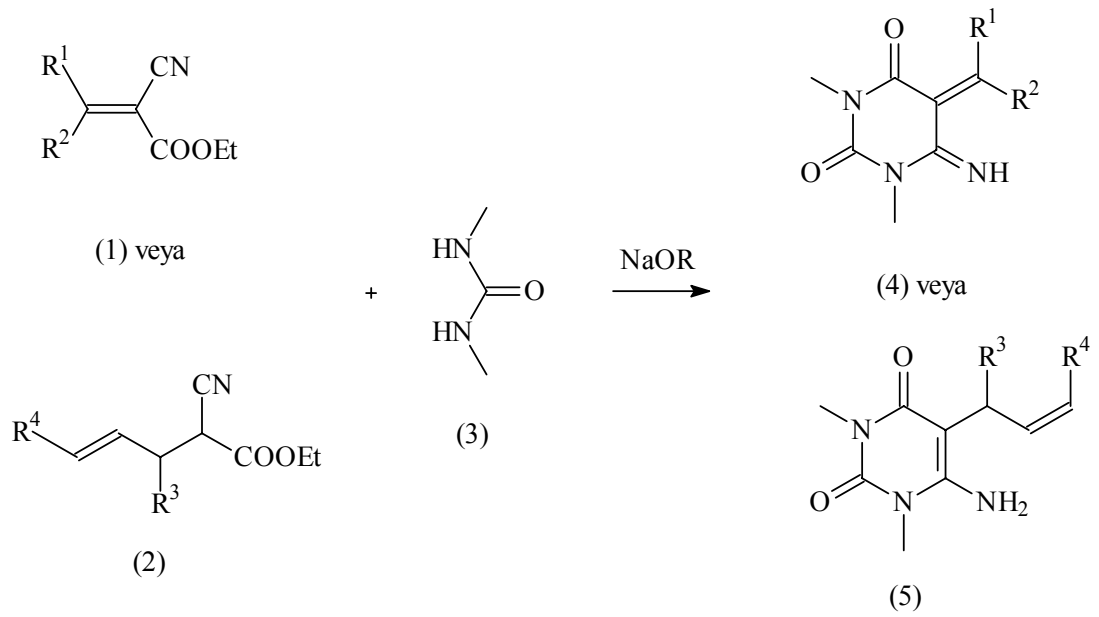
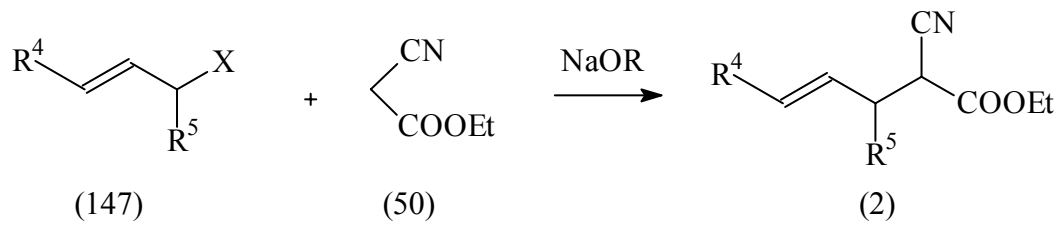
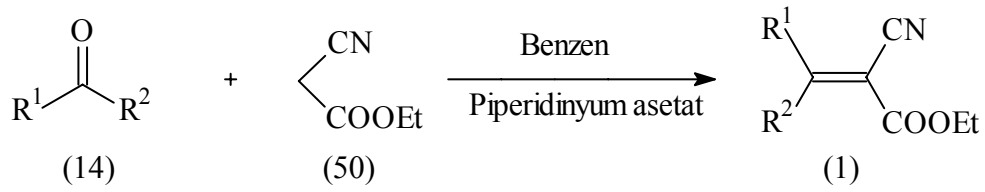
Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddelerden yukarıda verilenler dışında kalanları, temin edildikleri şekilde (Aldrich, Fluka, Merk) doğrudan kullanıldı.

3.2 Yöntem

Bu tez çalışması kapsamında pirolol[2,3-d]pirimidin veya benzeri iki ve/veya üç halkalı pirimidin türevlerinin sentezi için daha az basamak içeren ekonomik yeni metotların, araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla dört farklı yöntem üzerinde çalışılması hedeflenmiştir.

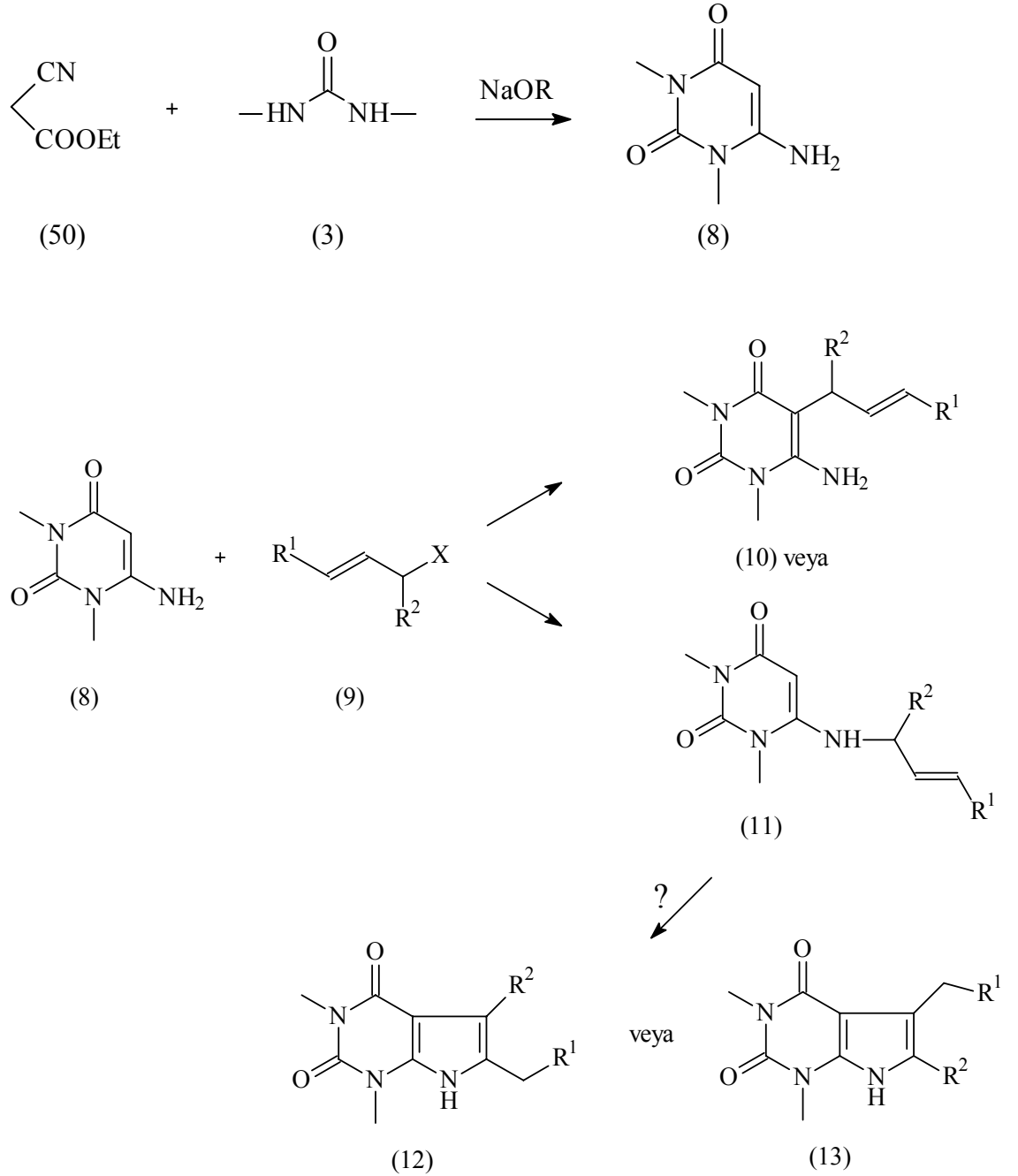
Araştırmanın birinci yönteminde, pirolol[2,3-d]pirimidin türevlerinin (6, 7) eldesi için ilk olarak etil alkenil- (2) ve alkilidensiyoasetat (1) türevlerinin sentezi ve bu bileşiklerin N,N'-dimetilüre (3) ile kondenzasyon reaksiyonları sonucunda 5-alkenil- ve 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin (4, 5) elde edilmesi hedeflenmektedir. Bu bileşiklerin sentezinin başarılı olarak gerçekleştirilmesi durumunda uygun bir yolla halka kapanmasının denenmesi ve bu yolla pirolol[2,3-d]pirimidin türevlerinin (6, 7) üç basamakta elde edilmesi planlanmaktadır.

YÖNTEM 1:



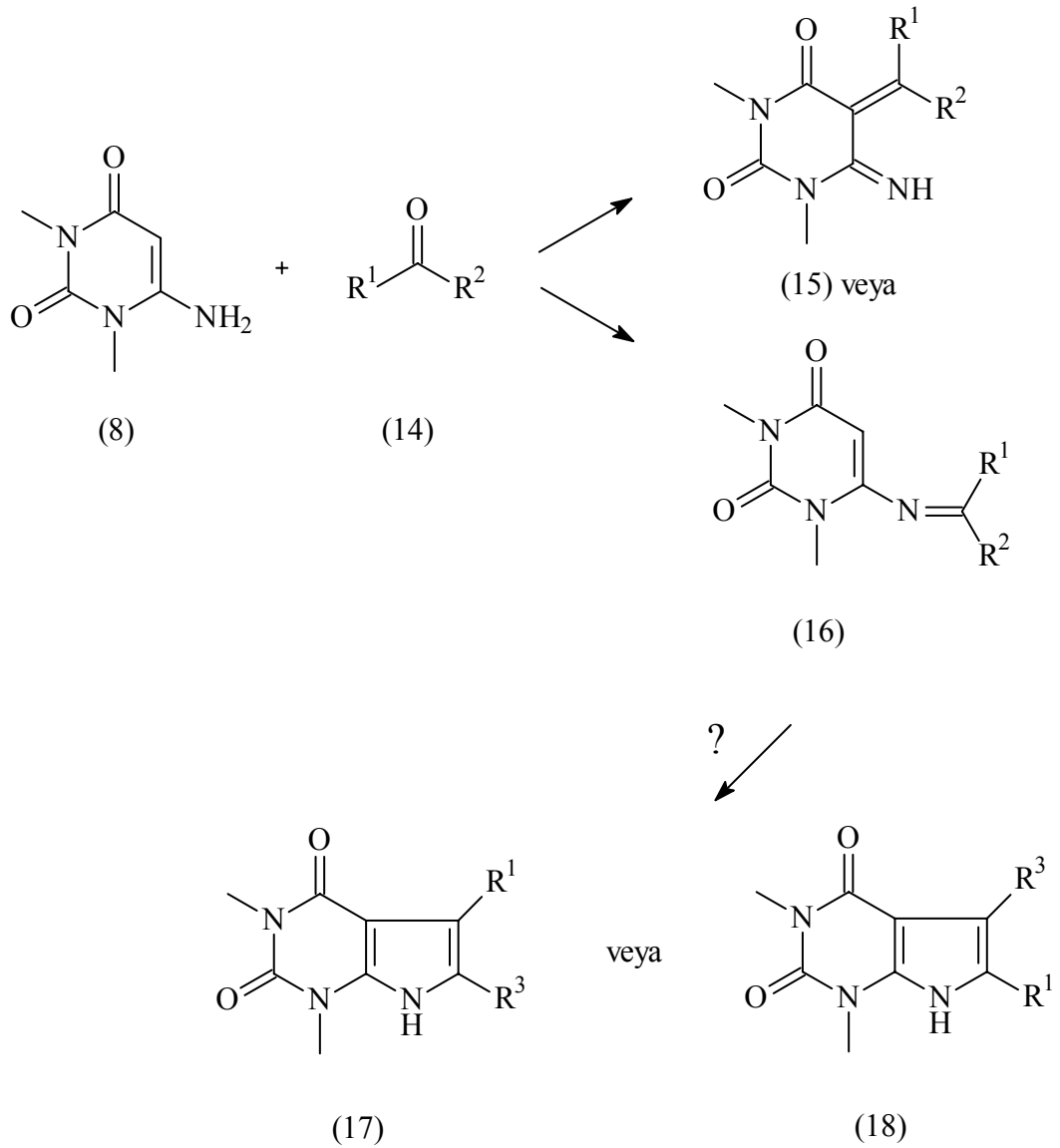
Pirololo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde denenmesi planlanan ikinci yönteme göre; ilk basamakta 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) sentezi, bu bileşik ile bazı basit allilik yapıdaki alkenil halojenürlerin (9) reaksiyonları ile 5-alkenil (10) veya 6-alkenil-6-aminopirimidin-2,4-dion türevlerinin (11) sentezi ve uygun koşullarda bu bileşiklerin halkalaşma reaksiyonları sonucunda pirololo[2,3-d]pirimidin türevlerine (12, 13) dönüştürülmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM 2:



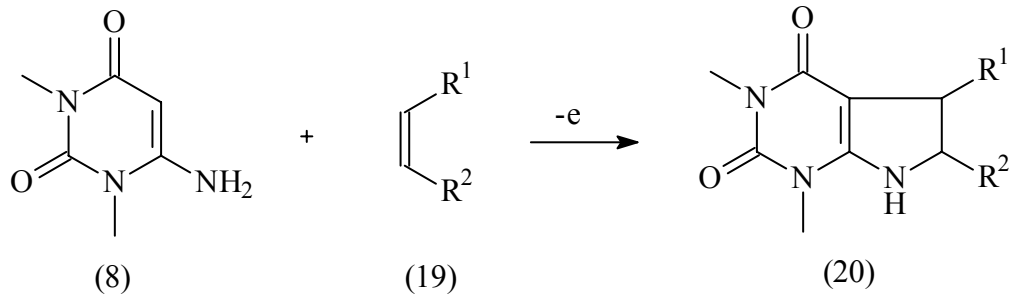
Tez çalışmasında incelenecek üçüncü yöntemde; 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) uygun bazı alifatik aldehit ve ketonlarla (14) kondenzasyon reaksiyonlarının araştırılması ve kondenzasyon reaksiyonlarında ürün seçimliliği (5- konumundaki aktif metilen grubu ya da 6- amino grubu üzerinden olması) ile bunu etkileyen koşulların ayrıntılı olarak incelenmesi planlanmıştır. Kondenzasyonun başarılı olması durumunda elde edilmesi beklenen 5-alkiliden (15) ve/veya 6-alkilidenimino (16) pirimidin-2,4-dion türevlerinin uygun yöntemlerle halkalaşma ile iki ve/veya üç halkalı pirimidin türevlerine (17, 18) dönüştürülmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM 3:



Araştırmanın son yönteminde ise, pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin elde edilmesine alternatif bir yöntem olarak, 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) alkenlerle (19) elektrokimyasal ve kimyasal yükseltgenme sonucunda halkalaşma reaksiyonlarının araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ve alkenlerin (19) dönüşümlü voltametri yöntemiyle elektrokimyasal yükseltgenme davranışlarının incelenmesi ve elde edilecek sonuçlar doğrultusunda bu bileşiklerin sabit potansiyel elektroliz yöntemi ile elektrokimyasal yükseltgenme sonucunda halkalı pirimidin türevlerinin (20) sentezi hedeflenmektedir. Kimyasal yükseltgenme çalışmalarında ise yükseltgeme reaktifi olarak seryum amonyum nitrat (CAN) kullanılarak halkalaşma reaksiyonları ile pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin (20) sentezi araştırılacaktır.

YÖNTEM 4:



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu bölümde; materyal ve yöntem kısmında bahsedilen pirimidinin iki ve üç halkalı türevlerinin sentezi ile ilgili planlanan çalışmalara ait araştırma bulguları dört ana başlık altında verilmiştir.

4.1 Pirolo[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Alkiliden- ve Alkenil- siyanoasetatlardan Sentezinin Araştırılması (Yöntem 1)

Pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin eldesi için önerilen Yöntem 1' e göre; ilk olarak 5-alkenil- ve 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezi araştırıldı. Bu bileşikler ise etil siyanoasetattan aşağıda belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

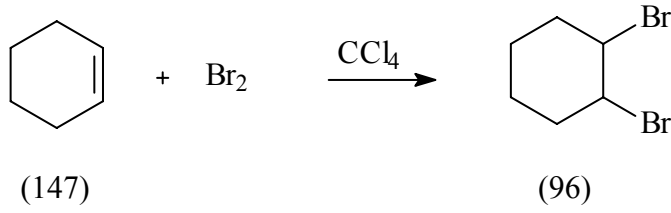
4.1.1 Etil alkenil- ve alkilidensiyanoasetat türevlerinin sentezi

5-Alkenil- ve 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılacak etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetat (148) ve etil sikloheksilidensiyanoasetatın (153) sentezi üzerine gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen araştırma bulguları aşağıda verilmiştir.

Etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetat sentezi (148)

Etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) sentezi için iki farklı yöntem kullanılmıştır. Birinci yöntemde; 1,2-dibromsikloheksan (96) ile etil siyanoasetatın (50) sodyum etoksit varlığındaki kondenzasyon reaksiyonu sonucu etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) sentezi gerçekleştirilirken, ikinci yöntemde ise 1,2-dibromsikloheksan (96) yerine 3-bromsikloheksan (55) kullanılarak etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetat (148) elde edildi. Çalışmalar yöntem A ve B olmak üzere iki başlık altında aşağıda verilmiştir.

Yöntem A



(Reaksiyon 4.1)

Öncelikle etil 2-(siklohekz-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) sentezinde kullanılan 1,2-dibromsiklohekzan (96) sentezlendi. Bu amaçla 100 mL’lik iki ağızlı bir balona; damlatma hunisi ve geri soğutucu takılarak reaksiyonun gerçekleştirileceği sistem hazırlandı. Balona siklohekzen (147) (14,8 g; 0,18 mol; 18,24 mL), karbontetraklorür (36 mL) ve mutlak etil alkol (2,4 mL) konularak ~ 0°C’de 10 dk karıştırıldı. Damlatma hunisine bromun (25,2 g; 0,18 mol; 8,4 mL) karbontetraklorürdeki (18 mL) çözeltisi konuldu ve ~ 0°C’de reaksiyon kabına damla damla ilave edildi. Bromun rengi tamamen kaybolduğunda reaksiyon sonlandırıldı ve karbontetraklorür döner buharlaştırıcı ile buharlaştırıldı. Kalıntının üzerine su ilave edildi, CHCl₃ ile ekstrakte edildi ve ürün vakum destilasyonu kullanılarak saflaştırıldı.

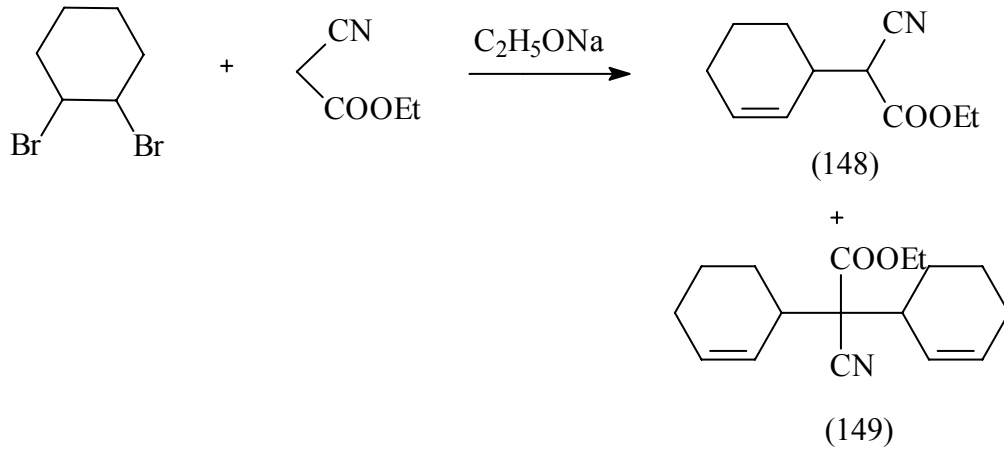
K.n. : 100°C / 10 mmHg

Verim : 41g (% 94)

Kütle Spektrumu m/e: 242 (2) (M⁺, C₆H₁₀Br₂, m.k.=242), 186 (1), 161 (18), 135 (1), 119 (2), 81 (100), 55 (3), 39 (9)

1,2-Dibromsiklohekzanın (96) sentezinin gerçekleştirilmesinden sonra bir sonraki basamak olan etil 2-(siklohekz-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) eldesine geçildi. Bu amaçla nemden arındırılmış 100 mL’lik üç ağızlı bir balona; azot gazı geçirmek için adaptör, çıkışında gaz tuzağı bulunan geri soğutucu ve damlatma hunisi takılarak deney düzeneği hazırlandı. Sistemden 15 dakika azot gazı geçirildikten sonra reaksiyon balonuna konulan sodyum parçaları (0,99g ; 0,043 mol) üzerine damla damla mutlak etil alkol (20 mL) ilave edilerek sodyum etoksit hazırlandı. Sodyum etoksit üzerine etil

siyanoasetat (50) (2,34 g; 0,021 mol) ve 1,2-dibromsikloheksan (96) (4,84 g; 0,02 mol) ilave edildi ve 20 saat geri soğutucu altında $\sim 80^{\circ}\text{C}$ 'de kaynatıldı. Kaynatma işlemi bittikten sonra etil alkol damıtıldı ve balonda kalan katı soğutulup buzlu su ile çözüldü. Sulu faz etil asetat ile ekstrakte edildi ve susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Etil asetat fazı süzüldü, döner buharlaştırıcı ile buharlaştırıldı ve kalan ham ürüne vakum damıtması uygulandı. Damıtılan ürünün GC-MS analizi sonucunda 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) yanı sıra 2,2-bis(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (149) oluştuğuda gözlemlendi. Ayrımsal damıtma ve kromatografik yöntemler bu iki ürünün ayrılmasında ne yazık ki başarılı olmadığından Yöntem B denendi.



(Reaksiyon 4.2)

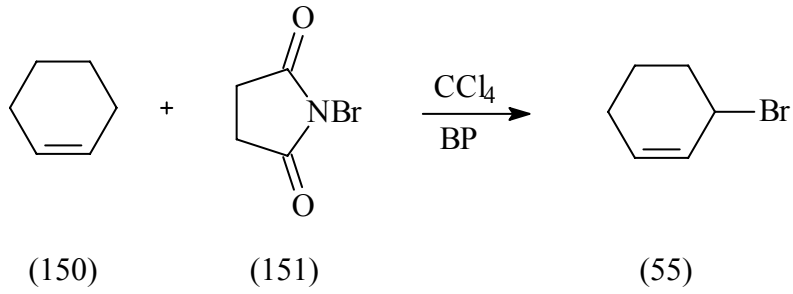
K.n.: 160°C / 10 mmHg

Verim: 0,77 g (% 20)

Kütle Spektrumu m/e (148): 193 (1) (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, m.k.= 193), 166 (3), 153 (1), 138 (21), 120 (32), 114 (82), 94 (6), 81 (100), 65 (13), 51 (6), 29 (16)

Kütle Spektrumu m/e (149): 273 (1) (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, m.k.= 273), 245(2), 227 (1), 192 (65), 164 (32), 146 (5), 121 (6), 103 (1), 81 (100), 53 (9), 29 (5)

Yöntem B



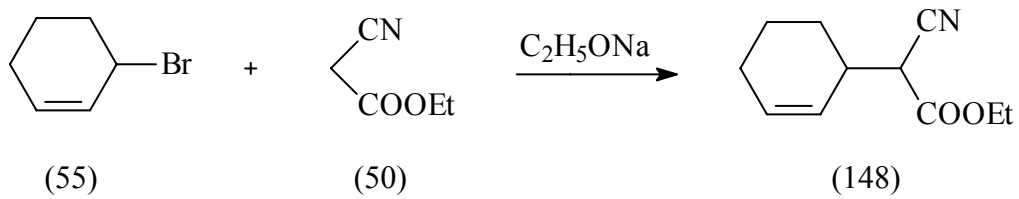
(Reaksiyon 4.3)

İlk olarak etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) sentezi için çıkış maddesi 3-bromsiklohekzen (55) sentezlendi. Bu amaçla 150 mL karbonditetraklorür, N-bromsüksinimit (NBS) (151) (39,4 g; 0,2 mol), siklohekzen (150) (49,2 g; 0,6 mol) ve benzoil peroksit (BP) (0,5 g; 0,002 mol) 500 mL' lik balona ilave edildi ve su banyosunda $\sim 30^\circ\text{C}$ 'de NBS' in tamamı harcanana kadar 3 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırılıp soğutulduktan sonra süksinimit süzüldü, destilasyon ile CCl_4 uzaklaştırıldı ve kalan ham ürün vakum destilasyonu ile saflaştırıldı. GC-MS analizi ile ürünün yeterli saflıkta olduğu gözlemlendi.

K.n.: 90°C / 10 mmHg

Verim: 44 g (% 45)

Kütle Spektrumu m/e: 160 (1) (M^+ , $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Br}$, m.k.=160), 145 (1), 132 (1), 119 (1), 105 (1), 93 (1), 81 (100), 65 (4), 53 (15), 39 (10), 27 (5)



(Reaksiyon 4.4)

3-Bromsiklohekzenden çıkılarak etil 2-(siklohekz-2-enil)-2-siyanoasetatın sentezi için nemden arındırılmış 100 ml'lik üç ağızlı bir balona; azot gazı sistemi, geri soğutucu ve damlatma hunisi takılarak deney düzeneği hazırlandı. Bekle ısıtılan sistemden bir süre azot gazı geçirildikten sonra balona sodyum (3,1 g; 0,13 mol) parçaları kondu ve 65 mL mutlak etil alkol damla damla ilave edilerek sodyum etoksit hazırlandı. Sodyumun tamamı harcandıktan sonra etil siyanoasetat (3) (7,01 g; 0,062 mol) ve 3-bromsiklohekzenin (8) (10 g; 0,062 mol) ilavesi yapıldı. Geri soğutucu altında $\sim 80^{\circ}\text{C}$ ' de 7 saat süren kaynatma işleminden sonra reaksiyon sonlandırıldı ve etil alkolün fazlası damıtılarak geri kazanıldı. Damıtma işleminin ardından karışım soğutuldu ve buzlu su ile çözüldü. Sulu faz eter ile ekstrakte edildi ve susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Eter fazı süzüldü, döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı ve ham ürün vakum destilasyonu ile saflaştırıldı.

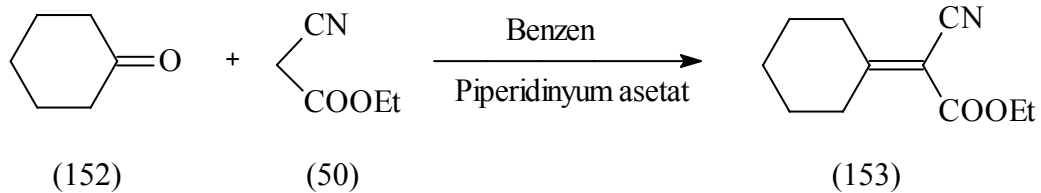
K.n.: 160°C / 10 mmHg

Verim: 4 g (% 33)

IR Spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3024 (z, =C-H gerilmesi), 2982, 2936, 2962 (oş, alkil gerilmeleri), 2250 (ş, CN gerilmesi), 1747 (ş, C=O gerilmesi), 1652 (oş, C=C gerilmesi), 1448, 1249, 1197

Kütle Spektrumu m/e: 193 (1) (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, m.k.= 193), 166 (3), 153 (1), 138 (21), 120 (32), 114 (82), 94 (6), 81 (100), 65 (13), 51 (6), 29 (16)

Etil siklohekzilidensiyanoasetat sentezi (153)



(Reaksiyon 4.5)

Etil sikloheksilidensiyanoasetatın (153) sentezi için 250 mL' lik iki ağızlı balona; damlatma hunisi ve Dean-Stark tuzağı takılarak düzenek hazırlandı. Balonun içerisine konulan 1 mL asetik asit üzerine 1,5 mL piperidin damlatılarak piperidinyum asetat hazırlandı. Üzerine etil siyanoasetat (50) (50,85 g; 0,45 mol), sikloheksanon (152) (44,1 g; 0,45 mol) ve 150 mL benzen ilave edildi ve çözelti geri soğutucu altında kaynatıldı. Dean-Stark tuzağının yan kolunda beklenen miktarda su toplanınca (7 saat) reaksiyon sonlandırıldı. Soğutulan karışım (benzen fazı) sırasıyla su, seyreltik HCl, sodyum karbonat ve sodyum bisülfid ile yıkandı, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Benzen damıtıldı ve kalıntının vakum damıtması ile etil sikloheksilidensiyanoasetat (153) saf olarak elde edildi.

K.n.: 160°C / 10 mmHg

Verim: 76 g (% 88)

IR Spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2980, 2938, 2861 (oş, alkil gelmeleri), 2225 (ş, CN gerilmesi), 1731 (ş, C=O gerilmesi), 1600 (ş, C=C gerilmesi), 1148, 1269, 1215

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃), $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: 1,30 (ü, 3H, J=7 Hz, H_g), 1,63 (b, 2H, J=7 Hz, H_a), 1,70 (b, 2H, J=7 Hz, H_b), 1,77 (b, 2H, J=7 Hz, H_c), 2,62 (ü, 2H, J=7 Hz, H_e), 2,94 (ü, 2H, J=7 Hz, H_d), 4,23 (d, 2H, J=7 Hz, H_f)

Kütle Spektrumu m/e: 193 (40) (M⁺, C₁₁H₁₅NO₂, m.k.= 193), 178 (4), 165 (60), 150 (8), 137 (97), 121 (100), 106 (20), 91 (98), 78 (24), 65 (39), 44 (41), 29 (47)

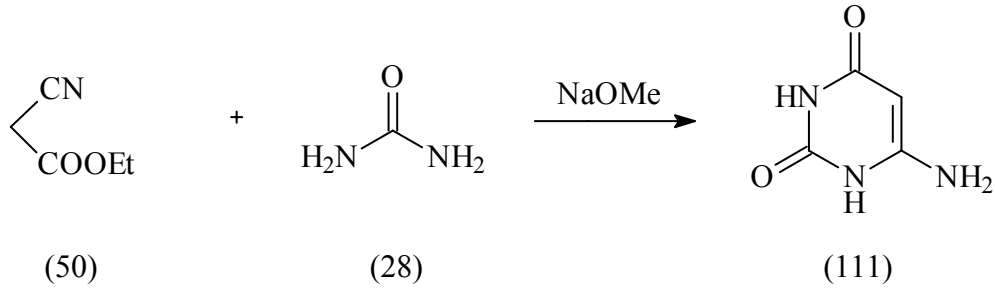
4.1.2 Etil alkenil- ve alkilidensiyanoasetat türevlerinin üre ve N,N'-dimetilüre ile kondenzasyon reaksiyonu

Genel sentez yöntemi:

5-Alkenil- ve 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezinde kullanılacak olan etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) ve etil sikloheksiliden siyanoasetatın (153) elde edilmesi üzerine, ikinci basamakta bu bileşiklerin üre (28) ve N,N'-dimetilüre (3) ile kondenzasyon reaksiyonları araştırıldı. Bu amaçla, ilk olarak

reaksiyon koşullarını belirlemek amacıyla etil siyanoasetatın N,N'-dimetilüre (3) olan kondenzasyon reaksiyonu ve devamında etil 2-(siklohekz-2-enil)-2-siyanoasetatın (148), etil sikloheksiliden siyanoasetatın (153) ve sentezi daha önce grubumuzca gerçekleştirilmiş olan etil 2-siyano-4-metil-2-pentenoatın (156) N,N'-dimetilüre (3) ile reaksiyonları denendi (Musaoğulları 2003). Nemden arındırılmış 100 mL' lik iki ağızlı bir balona; geri soğutucu, azot gazı düzeneği ve damlatma hunisi takılarak reaksiyonun gerçekleştirileceği düzenek hazırlandı. Sistemden bir süre azot gazı geçirildikten sonra balona sodyum (0,035 mol; 0,84 g) parçalar haline kondu ve damlatma hunisindeki mutlak alkol (10 ml) yavaş yavaş katıldı. Hazırlanan sodyum alkoksit üzerine etil alkenilsiyanoasetat veya etil alkilidensiyanoasetat (0,01 mol) ve üre (28) veya N,N'-dimetilüre (3) (0,01 mol) ilave edildi. 110°C'de 9 saat gerçekleştirilen ısıtma işlemi sonrasında alkolün fazlası uçuruldu. Bu işlem sonucunda kalan katı az miktarda buzlu su ile çözüldü ve buz banyosunda tutularak asetik asit ile çözeltinin pH' sı 6' ya ayarlandı. Oluşan katı ürün süzüldü, kurutuldu ve uygun bir çözücü ile kristallendirildi.

Etil siyanoasetatın üre ile reaksiyonu



(Reaksiyon 4.6)

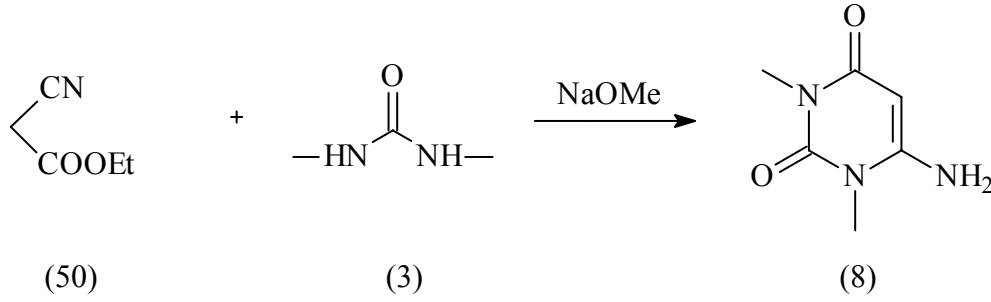
Etil siyanoasetat (50) (11,3 g; 0,1 mol) ile ürenin (28) (6 g; 0,1 mol) kondenzasyon reaksiyonu sodyum metoksit varlığında gerçekleştirildi (9 saat) ve 6-aminopirimidin-2,4(1H,3H)-dion (111) elde edildi. Elde edilen ürünün yapısı, erime noktası tayini ve IR analizi ile aydınlatıldı.

E.n.: >300°C (Lit. e.n.: >300°C, Aldrich 2007)

Verim: 10 g (%79)

IR Spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3402, 3334 (z, N-H gerilmeleri), 3126 (z, C=CH gerilmesi), 1696 (oş, C=O gerilmesi), 1623, 1572 (ş, N-H eğilmeleri), 1468 (oş, C=C gerilmesi), 1395 (oş, alifatik C-H eğilmesi), 1288, 1236 (oş, C-N gerilmeleri), 1115, 1053, 1025, 987

Etil siyanoasetatın N,N'-dimetilüre ile reaksiyonu



(Reaksiyon 4.7)

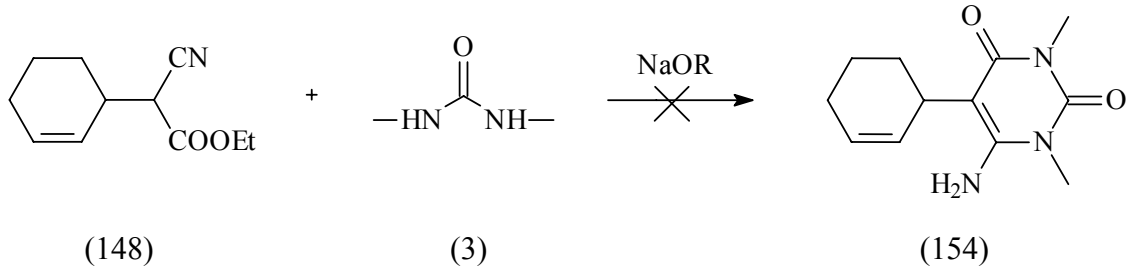
Etil siyanoasetatın (50) (16,95 g; 0,15 mol) N,N'-dimetilüre (3) (13,2 g; 0,15 mol) ile sodyum metoksit varlığında (9 saat) gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (8) elde edildi. Sentezlenen ürünün yapısal analizi IR tekniği kullanılarak ve erime noktası tayini yapılarak gerçekleştirildi.

E.n.: 300°C (Lit. e.n.: 300°C, Aldrich 2007)

Verim: 19,5 g (%84)

IR Spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3393, 3350, 3228 (oş, N-H gerilmeleri), 2950 (z, alifatik C-H gerilmesi), 1654 (ş, C=O gerilmesi), 1608, 1579 (ş, N-H eğilmeleri), 1495, 1448 (ş, C=C gerilmeleri), 1404 (ş, alifatik C-H eğilmesi), 1378, 1302 (oş, N-CH₃, N-C gerilmeleri), 1214 (oş, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1077, 1007, 784

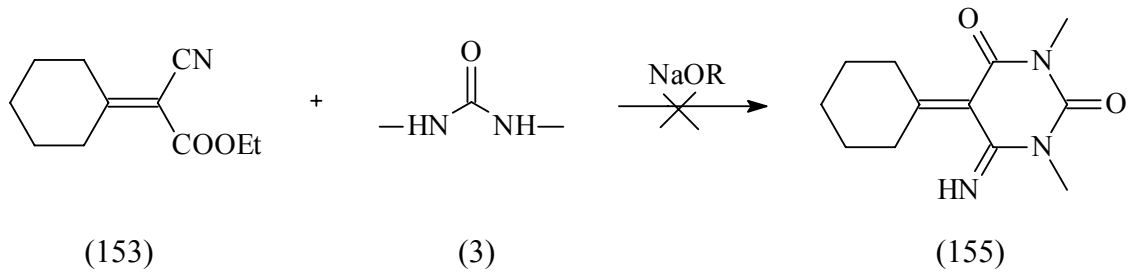
Etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın N,N'-dimetilüre ile reaksiyonu



(Reaksiyon 4.8)

Etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) N,N'-dimetilüre (3) ile kondenzasyon reaksiyonu 6-aminopirimidin-2,4-dion (111) ve 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) sentezinde kullanılan genel sentez yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu koşullarda başarılı olunamamasının üzerine farklı reaksiyon koşullarında; sıcaklık, süre ve çıkış maddesine göre baz-alkol ikilisinin oranı değiştirilerek denemeler yapıldı. Gerçekleştirilen GC-MS analizleri sonucunda çoğunlukla çıkış maddesinin bozunarak parçalanma ürünlerine dönüştüğü, bunun yanı sıra eser miktarda hedef ürünün (154) olduğu gözlemlendi.

Etil sikloheksilidensiyanoasetatın N,N'-dimetilüre ile reaksiyonu

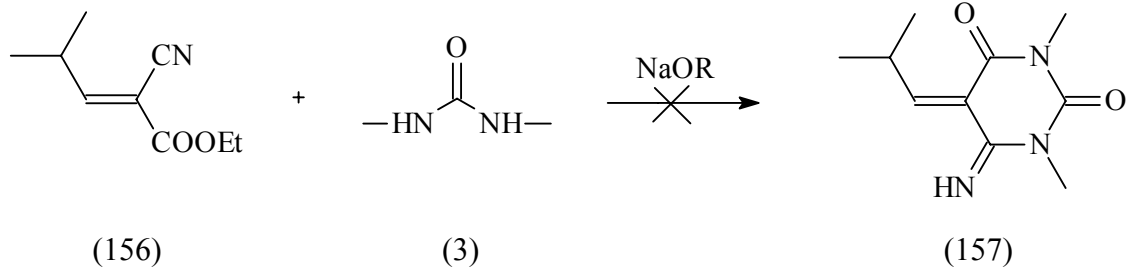


(Reaksiyon 4.9)

Etil sikloheksilidensiyanoasetatın (153) N,N'-dimetilüre (3) ile sodyum metoksit varlığındaki kondenzasyon reaksiyonu incelendi fakat hedef ürünün (155) sentezi gerçekleştirilemedi. Bunun üzerine farklı reaksiyon koşullarında; sıcaklık, süre ve çıkış maddesine göre baz-alkol ikilisinin oranı değiştirilerek çalışmalar yapıldı ancak çıkış

maddesinin tamamen bozunarak parçalanma ürünlerine dönüştüğü yapılan analiz (GC-MS) sonucunda tespit edildi.

Etil 2-siyano-4-metil-2-pentenoatın N,N'-dimetilüre ile reaksiyonu



(Reaksiyon 4.10)

Yukarıdaki çalışmalara ilave olarak, sentezi grubumuzca daha önceden gerçekleştirilmiş olan etil 2-siyano-4-metil-2-pentenoatın (156) N,N'-dimetilüre (3) ile kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi, fakat hedef bileşik olan 5-izobütiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (157) elde edilemedi. Diğer iki çalışmada olduğu gibi hedef bileşiğin sentezi amacıyla farklı deneysel koşullarda (farklı sıcaklık, süre ve çıkış maddesine göre baz-alkol ikilisinin oranı) reaksiyonlar gerçekleştirildi ve yapılan deneylerden olumlu sonuç alınamadı.

4.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun Alkenil Halojenürlerle Reaksiyonları ve Halka Kapanması Deneyleri

4.2.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile alkenil halojenürlerin reaksiyonları

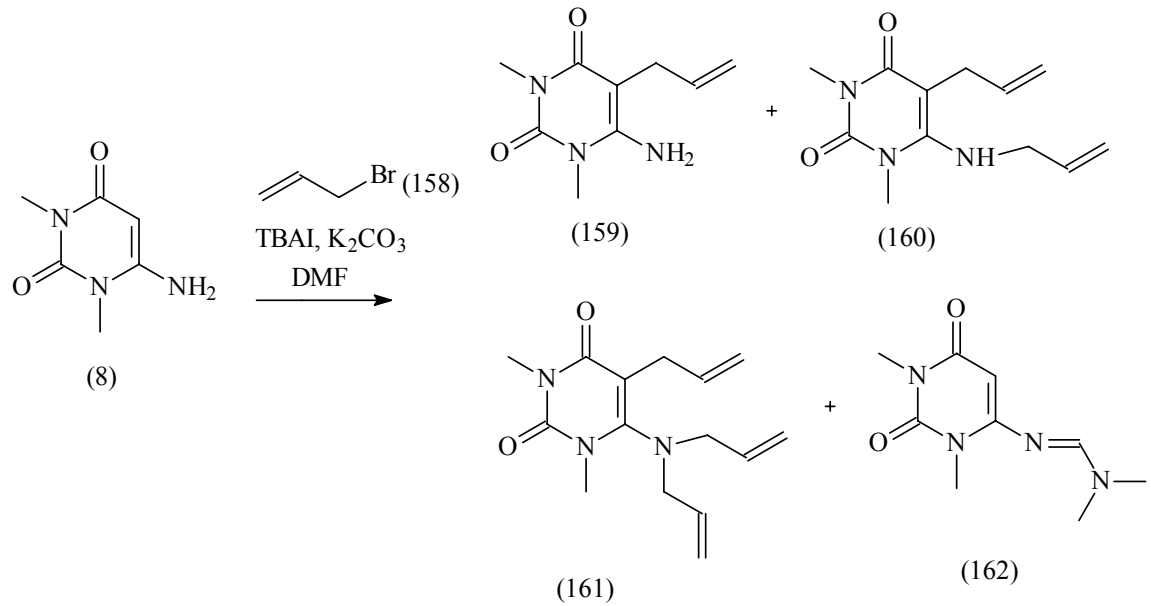
5-Alkenil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezi için alternatif yöntem olarak 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile alkenil halojenürlerin (allil bromür (158) ve 3-bromsikloheksen (55)) reaksiyonları araştırıldı.

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile allil bromürün reaksiyonu

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ve allil bromürden (158) çıkılarak 5-allil-6-aminopirimidin-2,4-dionun (159) sentezinde iki yöntem kullanıldı. Yöntem A’ da klasik ısıtma yöntemi, Yöntem B’ de mikrodalga enerjisi kullanılarak 5-allil-6-aminopirimidin-2,4-dion (159) eldesi araştırıldı.

Yöntem A

İlk olarak 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) allil bromür (158) ile reaksiyonu DMF ortamında K_2CO_3 ve tetrabütilamonyum iyodür (TBAI) varlığında incelendi. Bu amaçla 100 mL’ lik tek ağızlı balona geri soğutucu takılarak reaksiyon düzeneği hazırlandı. Balona DMF (50 mL), 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (14) (0,5 g; 0,0032 mol), allil bromür (19) (0,39 g; 0,0032 mol), K_2CO_3 (0,44 g; 0,0032 mol) ve TBAI (0,12 g; 0,00032 mol) ilave edildi ve su banyosunda $\sim 50^\circ C$ ’ de allil bromürün tamamı harcanana kadar 5 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra DMF damıtma ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan ham ürün üzerine diklormetan ilave edildi, reaksiyona girmemiş olan 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ve K_2CO_3 süzüldü ve diklormetan damıtma ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün GC-MS analizi gerçekleştirildi ve ürün karışımı (159, 160, 161 ve 162) elde edildiği gözlemlendi.



(Reaksiyon 4.11)

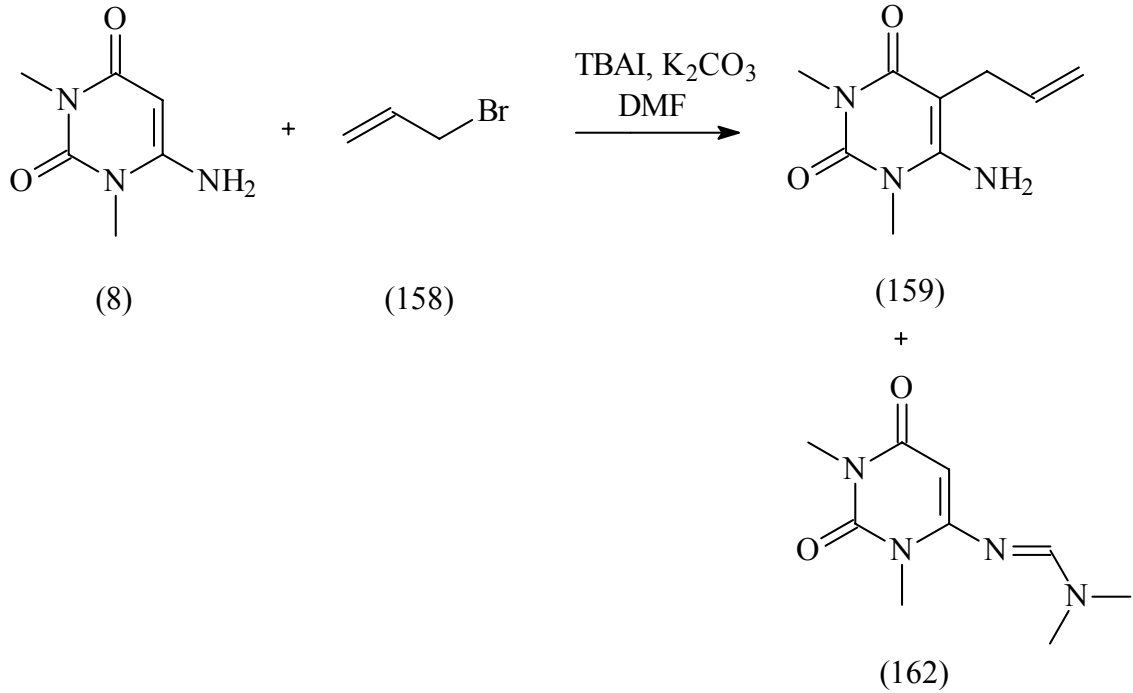
Bu koşullarda gerçekleştirilen reaksiyon ürünlerinin analizi sonucunda 5- konumundan allillenmiş ürünün (159) yanısıra, 6- konumundaki amino grubu üzerinden mono- ve di- allillenme (160 ve 161) olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca başka bir ürün olarak DMF ile 6- amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kondenzasyon ürünü (162) de gözlenmiştir. Bunun zerine reaksiyon koşullarının değiştirilip sadece mono- allilleme (159) rnnn eldesine yönelik, daha ılıman koşullarda reaksiyonlar denendi.

Ktle Spektrumu m/e (159): 195 (59) (M^+ , $C_9H_{13}N_3O_2$, m.k.= 195), 166 (2), 152 (1), 137 (5), 123 (5), 109 (21), 95 (7), 80 (8), 57 (19), 44 (6), 30 (4)

Ktle Spektrumu m/e (160): 236 (1) (M^+ , $C_{12}H_{17}N_3O_2$, m.k.= 236), 220 (23), 192 (100), 180 (49), 164 (9), 137 (29), 109 (21), 80 (14), 57 (18), 41 (18)

Ktle Spektrumu m/e (161): 275 (3) (M^+ , $C_{15}H_{21}N_3O_2$, m.k.= 275), 260 (10), 234 (100), 216 (1), 192 (41), 168 (2), 149 (35), 122 (16), 95 (13), 67 (12), 41 (51)

Ktle Spektrumu m/e (162): 210 (100) (M^+ , $C_9H_{14}N_4O_2$, m.k.=210), 195 (6), 181 (2), 166 (10), 140 (12), 122 (4), 99 (20), 82 (31), 68 (3), 44 (26), 28 (5)



(Reaksiyon 4.12)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) allil bromür (158) ile DMF ortamında K_2CO_3 ve tetrabütülamonyum iyodür (TBAI) varlığındaki reaksiyonu oda sıcaklığı ve $0^\circ C$ ’ de gerçekleştirildi (8-24 saat). Elde edilen ham ürünün GC-MS analizi sonucunda di- ve tri- allilleme (160 ve 161) ürünlerinin oluşmadığı anlaşıldı. Kolon kromatografisi (SiO_2 , EtOAc/MeOH 10:1) ile iki bileşik (159 ve 162) birbirinden ayrıldı. Saf olarak elde edilen ürünlerin yapıları IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve GC-MS analizleri ile aydınlatıldı.

Verim: 0,07 g - (% 11) (159)
0,21 g - (% 31) (162)

(159) için analiz sonuçları:

IR Spektrumu (ATR), ν_{max}/cm^{-1} : 3432, 3336 (oş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmamış), 3212 (oş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmış), 3017 (z, olefinik C=C-H gerilmesi), 2932, 2806 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1689 (ş, C=O gerilmesi), 1606 (ş, N-H eğilmesi), 1493, 1455 (oş, alifatik C-H eğilmeleri), 1275, 1240 (z, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1066, 987

^1H -NMR Spektrumu (DMSO), δ_H/ppm : 3,02 (i, 2H, J=6 Hz, H_c), 3,11 (t, 3H, H_e), 3,29 (t, 3H, H_d), 4,87 (ii, 1H, J=8-2Hz, H_a), 5,02 (ii, 1H, J=17-2Hz H_{a'}), 5,7 (ç, 1H, H_b), 6,41 (t, 2H, H_f)

Kütle Spektrumu m/e: 195 (59) (M^+ , C₉H₁₃N₃O₂, m.k.= 195), 166 (2), 152 (1), 137 (5), 123 (5), 109 (21), 95 (7), 80 (8), 57 (19), 44 (6), 30 (4)

(162) için analiz sonuçları:

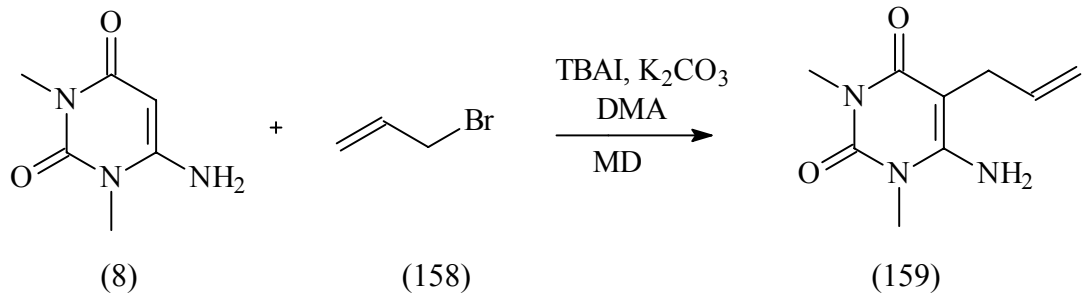
^1H -NMR Spektrumu (DMSO), δ_H/ppm : 3,00 (t, 3H, H_f), 3,117 (t, 3H, H_a), 3,121 (t, 3H, H_b), 3,23 (t, 3H, H_e), 5,15 (t, 1H, H_d), 8,07 (t, 1H, H_c)

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO), δ_C/ppm : 27 (C_i), 30 (C_g), 35 (C_a), 46 (C_b), 83 (C_e), 152 (C_d), 156 (C_h) , 159 (C_f), 162 (C_c)

Kütle Spektrumu m/e: 210 (100) (M^+ , C₉H₁₄N₄O₂, m.k.=210), 195 (6), 181 (2), 166 (10), 140 (12), 122 (4), 99 (20), 82 (31), 68 (3), 44 (26), 28 (5)

Yöntem B

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) allil bromür (158) ile reaksiyonu sonucunda istenilen ürünün düşük verimlerle oluşmasından dolayı, alternatif olarak mikrodalga enerjisi kullanılarak çeşitli çalışmalar yapıldı. DMF' nin çıkış maddesi ile reaksiyona girmesinden dolayı mikrodalga enerjisi kullanılarak yapılan çalışmalarda çözücü olarak N,N'-dimetilasetamit (DMA) kullanıldı.



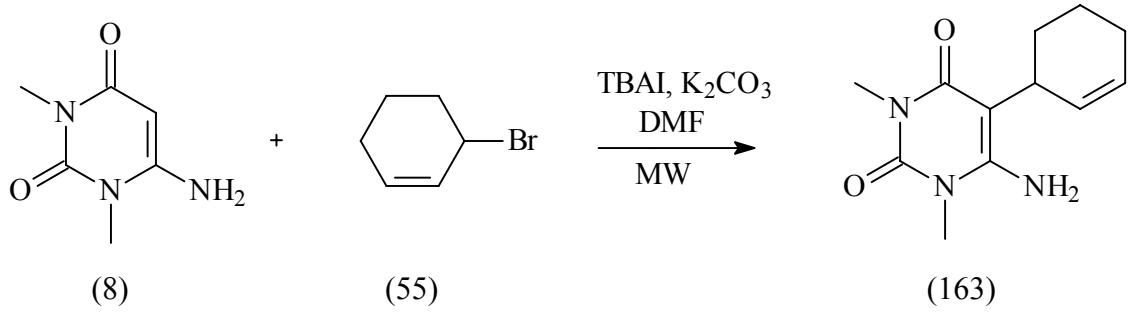
(Reaksiyon 4.13)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol), allil bromür (158) (0,39 g; 0,0032 mol), K₂CO₃ (0,44 g; 0,0032 mol) ve TBAI (0,12 g; 0,00032 mol) cihazın 35 mL' lik özel reaksiyon kabına konuldu ve homojen bir karışma sağlanması amacıyla 4 damla DMA ilave edilip 150°C sabit sıcaklıkta 20 dk ısıtıldı. Isıtma sonunda reaksiyon kabı soğutuldu ve üzerine 25 ml su ilave edilerek karışım suda çözüldü. Sulu faz CHCl₃ ile ekstrakte edildi, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve CHCl₃ damıtıldı. Bileşiğin saflaştırılması ve yapısal analizi bir önceki yöntemdeki gibi gerçekleştirildi.

E.n.: 163-164°C

Verim: 0,51 g (% 82) (Ham ürün)

6-Aminopirimidin-2,4-dion ile 3-bromsiklohekzenin reaksiyonu



(Reaksiyon 4.14)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol), 3-bromsiklohekzen (55) (0,52 g; 0,0032 mol), K_2CO_3 (0,44 g; 0,0032 mol) ve TBAI (0,12 g; 0,00032 mol) cihazın 35 mL' lik özel reaksiyon kabına konuldu ve homojen bir karışma sağlanması amacıyla 4 damla DMA ilave edildi. Karışımı içeren tüp, ağzı özel kapağı ile kapatılıp mikrodalga sentez cihazı ile 30 dk 150°C' de ısıtıldı. Isıtma tamamlandıktan sonra soğutulan tüpün içerisine su (25 ml) ilave edilerek karışım suda çözüldü ve sulu faz CHCl_3 ile ekstrakte edildi. Susuz Na_2SO_4 ile kurutma işlemi yapıldı ve süzülen CHCl_3 çözeltilisinden çözücü damıtıldı. Çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle kristallendirilemeyen ham ürün preparatif ince tabaka kullanılarak saflaştırıldı (SiO_2 , EtOAc/Hekzan/MeOH, 10: 1: 0,5). Elde edilen ürünün yapısı IR, ^1H -NMR ve GC-MS teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Verim: 0,57 g (% 76) (Ham ürün)

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3362 (oş, N-H gerilmesi), 3082 (z, olefinik C=C-H gerilmesi), 2981, 2958, 2926 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1681, 1637 (ş, C=O gerilmeleri), 1537 (ş, N-H eğilmesi), 1444, 1383 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1260 (ş, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1170, 1084, 995

^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: 1,6-2,04 (pç, 6H, siklo-CH₂), 3,29 (t, 3H, H_h), 3,39 (t, 3H, H_g), 3,89 (ç, 1H, H_f), 5,08(t, 2H, H_i), 5,65 (ü, 1H, J=10 Hz, H_a), 5,92 (ç, 1H, H_b)

Kütle Spektrumu m/e: 235 (100) (M^+ , $C_{12}H_{17}N_3O_2$, m.k.= 235), 207 (27), 181 (83), 164 (16), 137 (3), 121 (10), 91 (10), 75 (1), 57 (26), 39 (7)

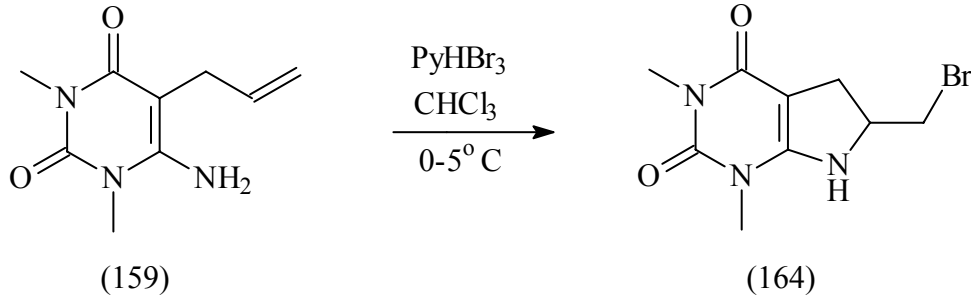
4.2.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun alkenil türevlerinin halkalaşma reaksiyonları

Allil bromür (158) ve 3-bromsiklohekzen (55) ile 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) mikrodalga ile ısıtma kullanılarak yapılan reaksiyonlarında 5-alkenillemenin başarılı sonuçlanması üzerine, bu bileşiklerin piridinyum hidrotribromür kullanılarak halkalaşma reaksiyonları araştırılmıştır. Piridinyum hidrotribromür aşağıda verilen metoda göre hazırlanmış ve her deney öncesinde hazırlanarak taze olarak kullanılmıştır.

Piridinyum hidrotribromürün ($PyHBr_3$) hazırlanışı:

Piridin (3 mL) ve % 48' lik HBr (6 mL) 50 mL' lik balona alındı. $-5^\circ C$ ' ye soğutulan karışım üzerine Br_2 (5 g; 1,61 mL) damla damla katıldı. Damlatma bittikten sonra balonun içerisine asetik asit (20 mL) ilave edildi ve çöken kırmızı renkli katılar asetik asit ile yıkama yapılarak süzüldü (Fieser 2000).

5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun halkalaşma reaksiyonu



(Reaksiyon 4.14)

5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (159) (0,94 g; 0,0048 mol) 30 mL kloroformda çözülüp 50 mL' lik tek ağızlı bir balona alındı. Çözelti $-5^\circ C$ ' ye soğutulup, üzerine $PyHBr_3$ (1,54 g; 0,0048 mol) damla damla 30 dakika süre içerisinde ilave edildi. Çözelti 1 saat soğukta karıştırıldıktan sonra, reaksiyon su katılarak sonlandırıldı. Bir

ayırma hunisine alınan çözelti Na_2CO_3 ile yıkandı ve CHCl_3 katılarak ekstrakte edildi. Kloroform çözeltisi Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra, süzülüp CHCl_3 damıtıldı ve ham ürün preparatif ince tabaka kullanılarak saflaştırıldı (SiO_2 , EtOAc/Hekzan/MeOH, 10:1:0,5). Elde edilen ürünün yapısı, IR, ^1H -NMR ve GC-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı.

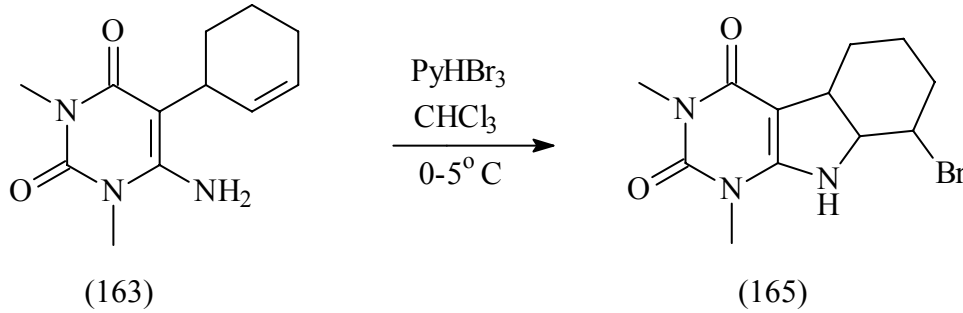
E.n.: 188-189°C

Verim: 0,74 g (%56)

IR Spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3204 (z, N-H gerilmesi), 3031 (z, olefinik C=C-H gerilmesi), 2959 (z, alifatik C-H gerilmesi), 1718, 1635 (ş, C=O gerilmesi), 1589 (ş, N-H eğilmesi), 1526 (oş, C=C gerilmesi), 1418 (oş, alifatik C-H eğilmesi), 1288 (z, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1192, 1060, 1029

Kütle Spektrumu m/e: 193 (39) ($\text{M}^+ - \text{Br}$, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, m.k.= 274), 178 (39), 164 (4), 148 (1), 135 (9), 121 (2), 108 (5), 94 (2), 81 (17), 66 (5), 44 (100), 28 (29)

5-Siklokekzil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun halkalaşma reaksiyonu



(Reaksiyon 4.15)

Yukarıda verilen reaksiyona benzer şekilde, 5-siklohekzenil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (163) halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu amaçla 5-siklohekzil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (163) (0,75 g; 0,0032 mol) 25 mL kloroformda çözülerek 50 mL' lik tek ağızlı balona alındı. PyHBr_3 (1,02 g; 0,0032 mol) -5°C ' ye soğutulan karışım üzerine (30 dk da) damla damla ilave edildi. 1 saat boyunca

yapılan karıştırma işlemi sonrasında çözelti Na_2CO_3 ile yıkama yapılarak CHCl_3 ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 ile kurutma işleminin ardından CHCl_3 damıtıldı ve ham ürün preparatif ince tabaka kullanılarak saflaştırıldı (SiO_2 , EtOAc/Hekzan/MeOH, 10:1:0,5). Elde edilen ürünün yapısı, IR ve GC-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı.

E.n.: 167-168°C

Verim: 0,53 g (%53)

IR Spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3309, 3214 (z, N-H gerilmeleri), 3062 (oş, olefinik C=C-H gerilmesi), 2942, 2919, 2850 (z, alifatik C-H gerilmeleri), 1722, 1649 (ş, C=O gerilmeleri), 1608, 1560 (ş, N-H eğilmeleri), 1524, 1454 (oş, C=C gerilmeleri), 1389, 1359, 1336 (oş, alifatik C-H eğilmeleri), 1240 (oş, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1193, 1160, 1083, 1027

Kütle Spektrumu m/e: 313 (20), (M^+ -Br, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, m.k.= 394), 255 (4), 234 (100), 194 (83), 168 (22), 135 (11), 111 (9), 82 (15), 44 (59)

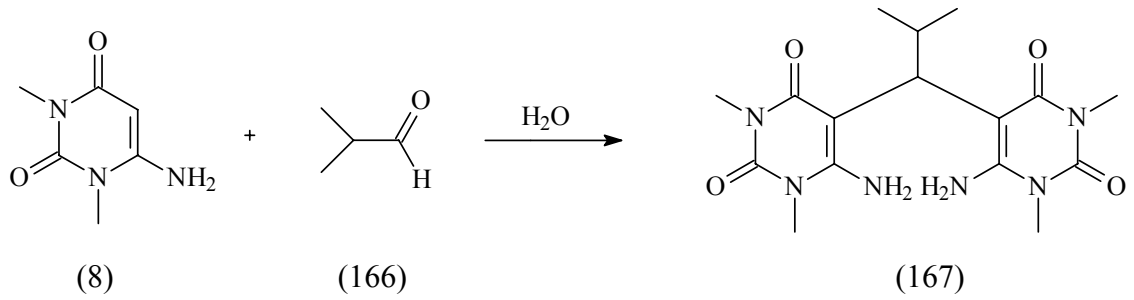
4.3 6-Aminopirimidin-2,4-dionların Aldehitler ile Kondenzasyon ve Ürünlerin Halkalaşma Reaksiyonları

Bu bölümde; 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin etil alkilidensiyanoasetatlardan sentezinin başarısızlıkla sonuçlanması üzerine, bu bileşik grubunun 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve 6-aminopirimidin-2,4-dionun aldehitler ile gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonları sonucunda eldesi araştırıldı.

4.3.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol) 100 mL' lik bir balonda 25 mL su içerisinde 80°C'de tamamen çözününceye kadar karıştırılarak ısıtıldı. Çözünme işleminin ardından, aldehit (0,0016 mol) balona katıldı ve uygun sıcaklıkta ısıtma-karıştırma işlemine ortamda aldehit kalmayınca kadar devam edildi. Sonra soğutulan katılar süzüldü, etanolden kristallendirerek ürün saflaştırıldı.

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 2-metilpropanalin reaksiyonu



(Reaksiyon 4.16)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol) ile 2-metilpropanalin (166) (0,12 g; 0,0016 mol) kondenzasyon reaksiyonu sulu ortamda 12 saat 80°C' de ısıtılarak gerçekleştirildi ve 5,5'-izopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (167) saf beyaz katılar halinde elde edildi.

E.n.: 196-198 °C

Verim: (0,57 g) % 98

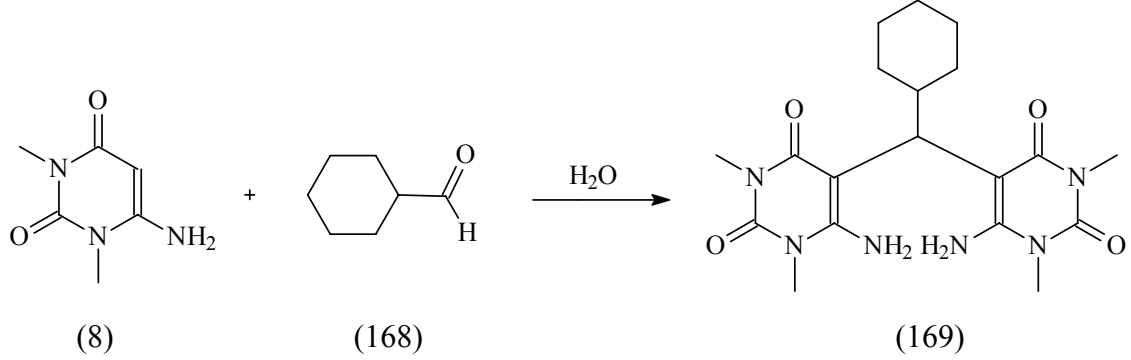
IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3416, 3329, (oş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmamış), 3167, 3101 (oş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmış), 2965, 2866 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1698, 1671 (ş, C=O gerilmeleri), 1606, 1581 (ş, N-H eğilmeleri), 1496 (ş, alifatik C-H eğilmesi), 1379 (oş, N-CH₃, N-C gerilmesi), 1220 (oş, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1055, 791

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃), $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: 0,85 (i, 3H, J=6,4 Hz, H_a), 0,88 (i, 3H, J=6,4 Hz, H_b), 3,18 (ç, 1H, H_c), 3,32, 3,35, 3,43 ve 3,44 (t, 12H, H_e, H_f, H_g ve H_h), 3,71 (i, 1H, J=11 Hz, H_d), 6,4 ve 6,85 (t, 4H, H_j ve H_k)

¹³C-NMR spektrumu (DMSO), $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$: 22,2 ve 23,8 (C_a ve C_b), 25,6 (C_c), 28,3 ve 28,8 (C_h ve C_f), 30,3 ve 30,7 (C_e ve C_g), 40,89 (C_d), 87,2 ve 88,3 (C_n ve C_o), 150,9 ve 151,1 (C_p ve C_r), 153,4 ve 155,3 (C_j ve C_m), 163,4 ve 164,5 (C_i ve C_k)

Kütle Spektrumu m/e: 364 (9) (M^+ , $C_{16}H_{24}N_6O_4$, m.k.= 364), 321 (100), 291 (1), 247 (24), 218 (1), 194 (38), 155 (18), 109 (5), 82 (11), 57 (11), 28 (4)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 2-sikloheksankarboksaldehitin reaksiyonu



(Reaksiyon 4.17)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol) ile 2-sikloheksankarboksaldehitin (168) (0,18 g; 0,0016 mol) kondenzasyon reaksiyonu sulu ortamda 8 saat 100°C' de ısıtılarak gerçekleştirildi ve 5,5'-sikloheksilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (169) elde edildi.

E.n.: 263-264 °C

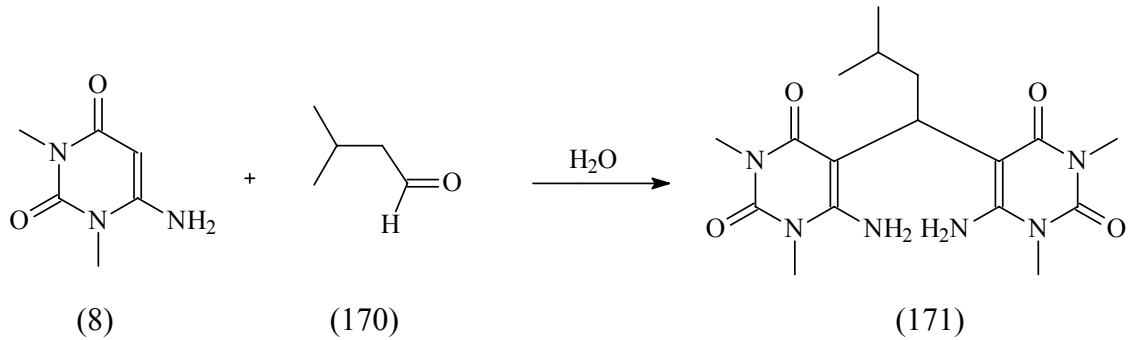
Verim: (0,61 g) % 96

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3398, 3371 (ş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmamış), 3155, 3067 (oş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmış), 2934, 2847 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1654 (ş, C=O gerilmesi), 1608 (ş, N-H eğilmesi), 1492, 1448 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1377 (oş, N-CH₃, N-C gerilmesi), 1236 (oş, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1151, 1045

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃), δ_H/ppm : 0,8 (b, 2H, J=10,8 Hz, H_a), 1,2 (pç, 3H, H_b, H_{b'} ve H_c), 1,6 (pç, 5H, H_{c'}, H_d ve H_e), 2,83 (ç, 1H, H_f), 3,32, 3,33, 3,42 ve 3,43 (t, 12H, H_h, H_j, H_k ve H_l), 3,84 (i, 1H, J=10,8 Hz, H_g), 6,4 ve 6,8 (t, 4H, H_m ve H_n)

Kütle Spektrumu m/e: 405 (1) (M^+ , $C_{19}H_{28}N_6O_4$, m.k.= 405), 355 (2), 327 (1), 281 (14), 249 (9), 207 (34), 155 (14), 111 (3), 82 (10), 44 (100)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 3-metilbütanalın reaksiyonu



(Reaksiyon 4.18)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol) ile 3-metilbütanalın (170) (0,14 g; 0,0016 mol) sulu ortamda, $80^\circ C$ ' de 24 saat süren kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 5,5'-izobütilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (171) bileşiği elde edildi.

E.n.: $156-157^\circ C$

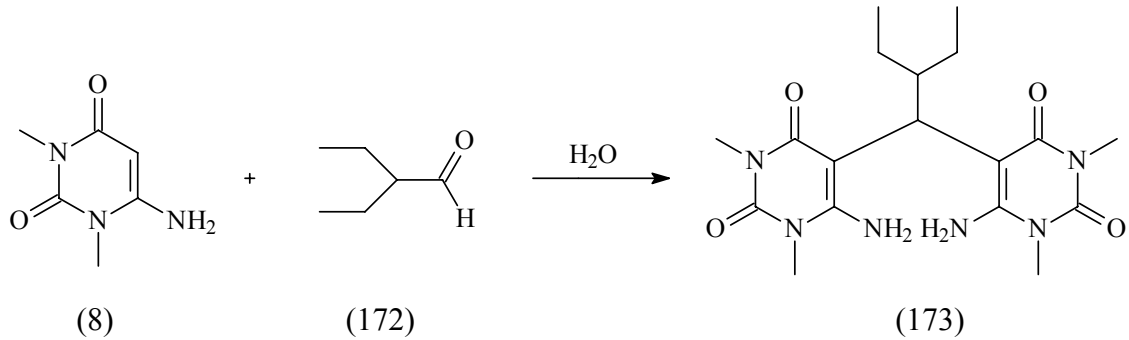
Verim: 0,57 g (%95)

IR Spektrumu (ATR), ν_{max}/cm^{-1} : 3398, 3371 (ş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmamış), 3071 (oş, N-H gerilmesi H-bağı yapmış), 2951, 2864 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1658 (ş, C=O gerilmesi), 1606 (ş, N-H eğilmesi), 1490, 1446 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1379, 1326 (oş, N-CH₃, N-C gerilmeleri), 1236 (oş, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1165, 1019, 791

^1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$), δ_H/ppm : 0,88 (i, 3H, $J=10,8$ Hz, H_a), 0,89 (i, 3H, $J=10,8$ Hz, H_b), 1,4 (ç, 1H, H_c), 2,1 (ç, 1H, H_d), 3,32, 3,34, 3,43 ve 3,44 (t, 12H, H_f , H_g , H_h ve H_j), 4,31 (ü, 1H, $J=8$ Hz, H_e), 6,5 ve 6,8 (t, 4H, H_k ve H_l)

Kütle Spektrumu m/e: 359 (59) (M^+ , $C_{17}H_{26}N_6O_4$, m.k.= 378), 344 (100), 317 (52), 289 (7), 259 (2), 232 (4), 205 (15), 179 (2), 155 (1), 131 (2), 106 (3), 82 (4), 44 (40)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 2-etilbütanalın reaksiyonu



(Reaksiyon 4.19)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol) ile 2-etilbütanalın (172) (0,16 g; 0,0016 mol) sulu ortamda (80°C' de 30 saat) kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi ve 5,5'-(1-etilpropil)metilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (173) bileşiği elde edildi.

E.n.: 216-217°C

Verim: 0,42 g (%67)

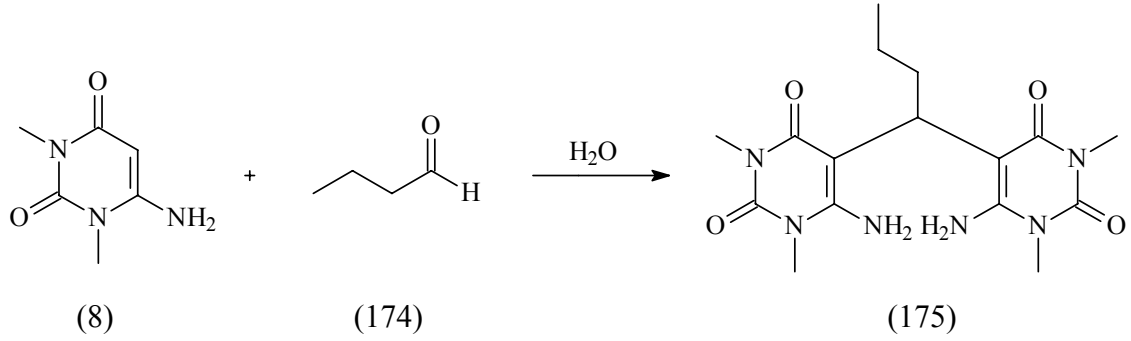
IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3395, 3371 (oş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmamış), 3106, 3023 (z, N-H gerilmeleri H-bağı yapmış), 2962, 2875 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1648 (ş, C=O gerilmesi), 1608 (ş, N-H eğilmesi), 1485, 1439 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1377 (oş, N-CH₃, N-C gerilmesi), 1241 (z, C-NH₂, C-N gerilmesi), 1159, 1057, 1032, 791

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃), $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: 0,77 (ü, 3H, J=7,6 Hz, H_a), 0,79 (ü, 3H, J=7,6 Hz, H_b), 1, 15 (ç, 2H, H_c), 1,34 ve 1,44 (ç, 2H, H_d ve H_{d'}), 3,0 (ç, 1H, H_e), 3,32, 3,34,

3,43 ve 3,44 (t, 12H, , H_g, H_h, H_j ve H_k), 4,0 (i, 1H, J=11,6 Hz, H_f), 6,5 ve 6,9 (t, 4H, H_i ve H_m)

Kütle Spektrumu m/e: 392 (5) (M⁺, C₁₈H₂₈N₆O₄, m.k.= 392), 363 (1), 321 (100), 281 (1), 247 (17), 208 (19), 181 (1), 155 (15), 111 (3), 82 (6), 44 (8)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile bütanalın reaksiyonu



(Reaksiyon 4.20)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol) ile bütanalın (174) (0,12 g; 0,0016 mol) sulu ortamda (80 °C' de 52 saat) kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 5,5'-propilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (175) bileşiği elde edildi.

E.n.: 255-256 °C

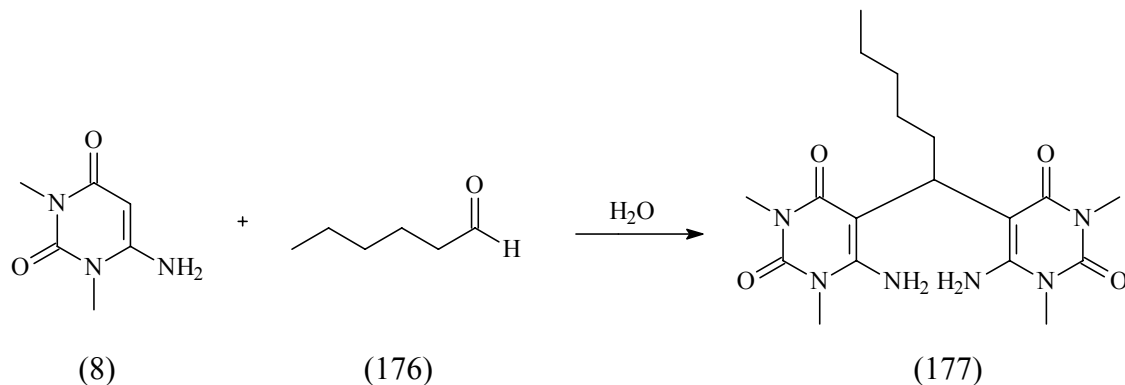
Verim: 0,35 g (%58)

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3415, 3366 (oş, N-H gerilmeleri H-bağı yapmamış), 3176 (z, N-H gerilmesi H-bağı yapmış), 2949 (z, alifatik C-H gerilmesi), 1651 (ş, C=O gerilmesi), 1607, 1591 (ş, N-H eğilmeleri), 1490, 1448 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1375 (oş, N-CH₃, N-C gerilmesi), 1235, 1217 (z, C-NH₂, C-N gerilmeleri), 1152, 1054, 1038

¹H-NMR spektrumu (CDCl₃), $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: 0,90 (ü, 3H, J=7,2 Hz, H_a), 1,24 (ç, 2H, H_b), 2,18 (ç, 2H, H_c), 3,32, 3,35, 3,43 ve 3,44 (t, 12H, H_e H_f H_g ve H_h), 4,21 (ü, 1H, J=8 Hz, H_d), 6,41 ve 6,84 (t, 2H, H_j ve H_k)

Kütle Spektrumu m/e: 364 (9) (M^+ , $C_{16}H_{24}N_6O_4$, m.k.= 364), 363 (1), 321 (100), 281 (1), 247 (24), 218 (1), 194 (15), 155 (7), 109 (2), 82 (4), 44 (8)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile hekzanalin reaksiyonu



(Reaksiyon 4.21)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,5 g; 0,0032 mol) ile hekzanalin (176) (0,16 g; 0,0016 mol) sulu ortamda 60°C' de (52 saat) kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi ve 5,5'-pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (177) beyaz katılar halinde elde edildi.

E.n.: 263-265°C

Verim: 0,40 g (%63)

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3399 (oş, N-H gerilmesi H-bağı yapmamış), 3116, 3064 (z, N-H gerilmeleri H-bağı yapmış), 2950, 2928, 2857 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1651 (ş, C=O gerilmesi), 1605 (ş, N-H eğilmesi), 1477, 1436 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1377 (oş, N-CH₃, N-C gerilmesi), 1236, 1220 (z, C-NH₂, C-N gerilmeleri), 1156, 1048

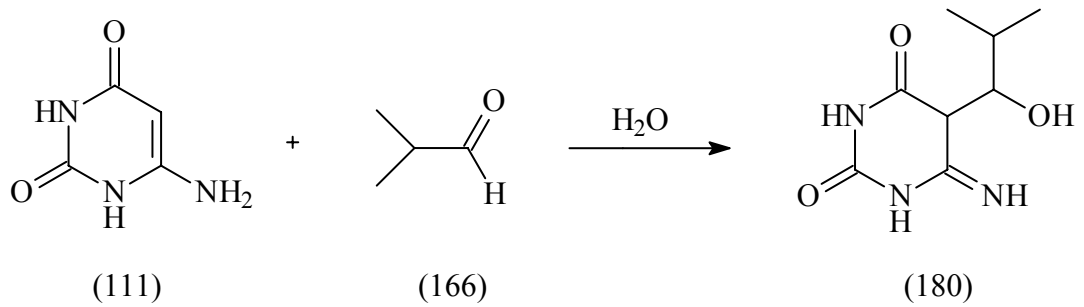
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃), δ_H/ppm : 0,85 (ü, 3H, J=6,4 Hz, H_a), 1,2 (ç, 6H, J=7,6 Hz, H_b, H_c ve H_d), 2,2 (ç, 2H, H_e), 3,32, 3,34, 3,43 ve 3,44 (t, 12H, , H_g, H_h, H_j ve H_k), 4,2 (ü, 1H, J=8,0 Hz, H_f), 6,4 ve 6,9 (t, 4H, H_i ve H_m)

Kütle Spektrumu m/e: 373 (5) (M^+ , $C_{18}H_{28}N_6O_4$, m.k.= 392), 344 (5), 317 (35), 281 (4), 206 (7), 155 (4), 44 (100)

4.3.2 6-Aminopirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonlarında hedeflenen 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin yerine alkilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) yapısındaki bileşiklerin elde edilmesi üzerine benzer çalışma 6-aminopirimidin-2,4-dion ile de gerçekleştirildi. 6-Aminopirimidin-2,4-dion (0,5 g; 0,0039 mol), su (5 mL) ve NaOH (0,16 g; 0,0039 mol) içeren 100 mL' lik iki ağzılı bir balonun içerisine konularak oda sıcaklığında tamamen çözününceye kadar karıştırıldı. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir damlatma hunisine konulan aldehit (0,00195 mol) balona parça parça katıldı ve sıcaklık 50°C' ye getirildi. Kullanılan aldehitin ortamda kalmadığı anlaşıncaya kadar geri soğutma işlemine devam edildikten sonra reaksiyon sonlandırıldı ve karışım soğutuldu. Çöken katılar süzüldü, bol miktarda su ile çözüldü ve asetik asit ile pH 6' ya getirildi. Nötralleştirme sonucunda çöken katılar süzüldü ve ham ürün uygun kristallendirme çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

6-Aminopirimidin-2,4-dion ile 2-metilpropanalin reaksiyonu



(Reaksiyon 4.22)

NaOH (0,16 g; 0,0039 mol) ile sulu (5 mL) ortamda tuzuna dönüştürülerek çözülen 6-aminopirimidin-2,4-dion (111) (0,5 g; 0,0039 mol) ile 2-metilpropanalin (166) (0,14 g;

0,00195 mol) kondenzasyon reaksiyonu 50°C’de 30 saat ısıtılarak gerçekleştirildi ve 5-(1-hidroksi-2-metilpropil)-6-iminopirimidin-2,4-dion (180) elde edildi.

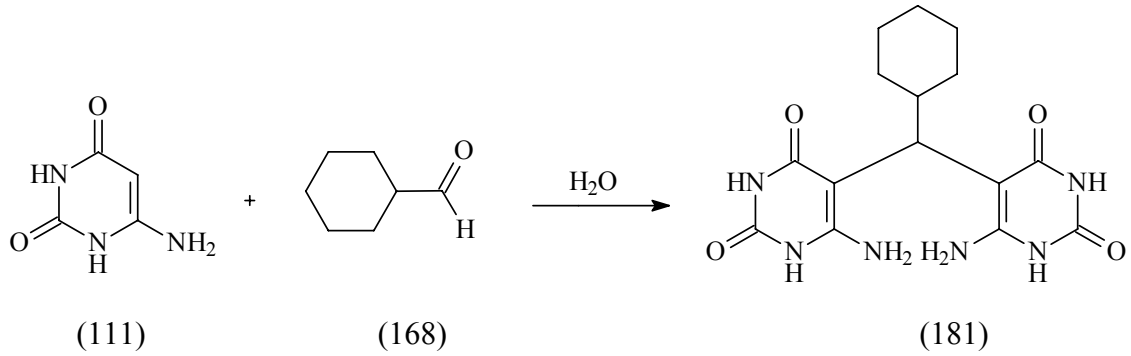
E.n.: 278-280°C

Verim: 0,42 g (% 95)

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3435, 3333 (ş, O-H ve N-H gerilmeleri), 3175 (ş, C=N-H gerilmesi H-bağı yapmış), 2963, 2889 (ş, alifatik C-H gerilmeleri), 1704 (ş, C=O gerilmesi), 1635 (ş, C=N gerilmesi), 1600 (ş, C=N-H eğilmesi), 1459, 1388 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1005, 771, 687

^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: 0,76 (i, 3H, $J=6,4$ Hz, H_a), 0,91 (i, 3H, $J=6,8$ Hz, H_b), 1,85(ç, 1H, H_c), 4,33 (ii, 1H, $J=7-5,4$ Hz, H_d), 5,19 (i, 1H, $J=5,2$ Hz, H_e), 5,96 (t, 2H, H_h ve H_i), 10,0 ve 10,23 (t, 2H, H_g ve H_f)

6-Aminopirimidin-2,4-dion ile 2-sikloheksankarboksaldehitin reaksiyonu



(Reaksiyon 4.23)

6-Aminoprimidin-2,4-dion (111) (0,5 g; 0,0039 mol) ile 2-sikloheksankarboksaldehitin (168) (0,22 g; 0,00195 mol) sulu ortamda kondenzasyon reaksiyonu 50°C’ de 36 saat süreyle ısıtılarak gerçekleştirildi ve beyaz katılar halinde 5,5’-sikloheksilmetilenbis(6-aminoprimidin-2,4-dion) (181) elde edildi.

E.n.: 203-205 °C

Verim: 0,59 g (% 87)

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3346, 3167 (ş, N-H gerilmeleri), 2928, 2851 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1708 (ş, C=O gerilmesi), 1625, 1600 (ş, N-H eğilmeleri), 1525, 1452, 1390 (oş, alifatik C-H eğilmeleri), 1255, 1219 (oş, C-NH₂, C-N gerilmeleri), 1124, 1030, 816

¹H-NMR spektrumu (CDCl₃), $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: 0,65 (ç, 2H, H_a), 1,1 (pç, 3H, H_b, H_{b'} ve H_c), 1,55 (pç, 5H, H_c, H_d ve H_e), 2,71 (ç, 1H, H_f), 3,45 (i, 1H, J=11 Hz, H_g), 6,45 (t, 4H, H_m ve H_n), 10,2, 10,16, 10,28 ve 10,34 (t, 4H, H_h, H_j, H_k ve H_l)

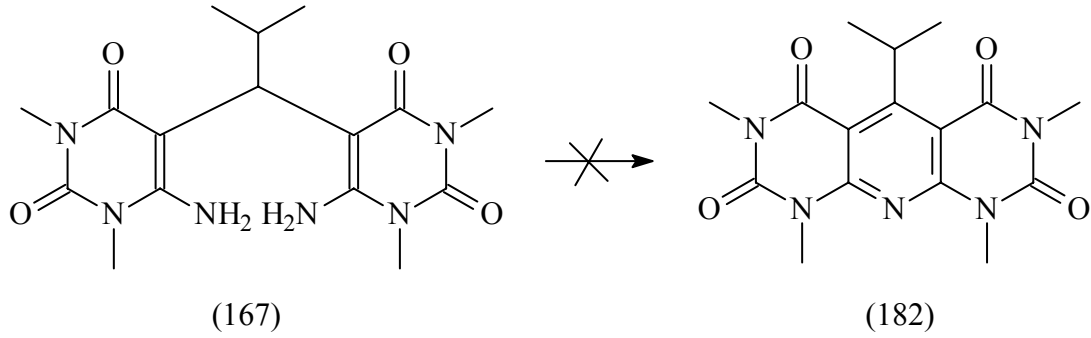
4.3.3 5,5'-Alkilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion) türevlerinin halkalaşma reaksiyonları

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonlarında hedeflenen 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin yerine 5,5'-alkilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) yapısındaki bileşiklerin elde edilmesi üzerine, iki farklı yöntem kullanılarak bu bileşiklerin halkalaşma reaksiyonları araştırılmıştır.

Yöntem A

5,5'-Alkilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) bileşiği (0,82 mmol) değişik çözücülerde (20 mL) (DMSO, CHCl₃, DMA, DMF ve sülfon) farklı sıcaklıklarda (150 -250° C) nötral ve asidik (0,82 mmol) (HCl, H₂SO₄ ve CH₃COOH) ortamda karıştırılarak ısıtıldı. Isıtma işleminin ardından çözelti buzlu su üzerine ilave edildi ve çöken katılar süzüldü.

5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (167) halkalaşma reaksiyonu



(Reaksiyon 4.24)

5,5'-Alkylmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (167) (0,3 g; 0,82 mmol) halkalaşma reaksiyonu değişik çözücülerde (20 mL) (DMSO, CHCl₃, DMA, DMF ve sülfolon) nötral ve asidik (0,82 mmol) (HCl, H₂SO₄ ve CH₃COOH) olmak üzere iki farklı ortamda ısıtılarak gerçekleştirildi. Çözeltinin buz-su karışımı üzerine dökülmesi sonucu çöken katılar süzüldü fakat katının herhangi bir organik çözücüde hatta asitte çözünmediği tespit edildi. Bu nedenle bileşiğin yapı analizi gerçekleştirilemedi.

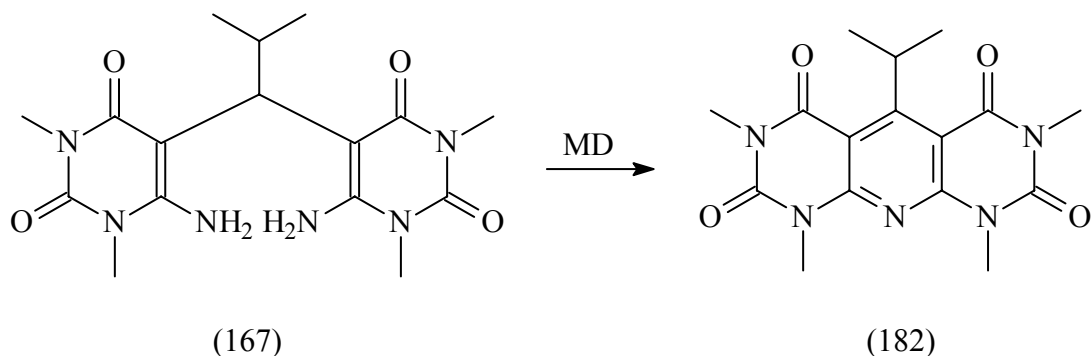
E.n.: 338-339°C

Verim: 0,26 g (ham katı)

Yöntem B

5,5'-Alkylmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (0,82 mmol) cihazın 35 mL' lik özel reaksiyon kabına konuldu ve homojen bir karışma sağlanması amacıyla 4 damla çözücü (DMSO, DMA ve sülfolon) ve asetik asit (0,82 mol) ilave edilip sabit sıcaklıkta (200° ve 220°C) 40 dk ısıtıldı. Isıtma sonunda reaksiyon kabı soğutuldu ve üzerine 25 ml su ilave edilerek karışım suda çözüldü. Sulu faz CHCl₃ ile ekstrakte edildi, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve CHCl₃ damıtıldı. Bileşiğin yapısal analizi IR, ¹H-NMR ve GC-MS teknikleri kullanılarak yapıldı.

5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (167) halkalaşma reaksiyonu



(Reaksiyon 4.25)

5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (167) (0,3 g; 0,82 mmol) halkalaşma reaksiyonu değişik çözücülerde (4 mL) (DMSO, DMA ve sülfolon) ve asetik asit (0,82 mmol) ortamında gerçekleştirildi. Elde edilen ham ürünün yapısı IR ve GC-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı.

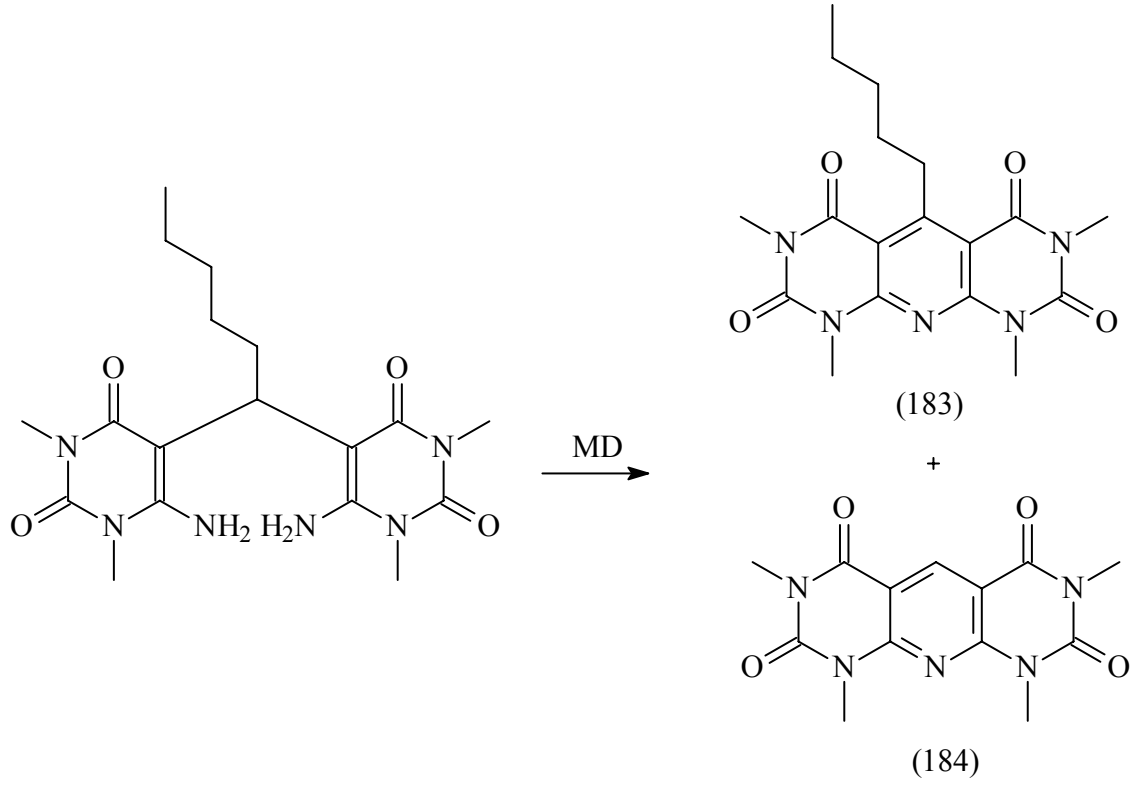
E.n.: 263-265°C

Verim: 0,40 g (%63)

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2960 (z, alifatik C-H gerilmesi), 1713, 1654 (ş, C=O gerilmeleri), 1608, 1590 (ş, C=C gerilmeleri), 1423 (ş, alifatik C-H eğilmesi), 1377 (ş, N-CH₃, N-C gerilmesi), 1296, 1287, 1255 (oş, C-NH₂, C-N gerilmeleri), 1099, 1056

Kütle Spektrumu m/e: 345 (5) (M⁺, C₁₆H₁₉N₅O₄, m.k.= 345), 328 (1), 303 (100), 275 (20), 246 (5), 218 (7), 191 (59), 161 (7), 133 (9), 106 (9), 79 (4), 44 (27)

5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (177) halkalaşma reaksiyonu



(Reaksiyon 4.26)

5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (167) (0,3 g; 0,82 mmol) halkalaşma reaksiyonu asetik asit (0,82 mmol) ile, DMSO, DMA ve sülfolon (4 mL) ortamında gerçekleştirildi. Etanolde kristallendirme işlemi sonrasında elde edilen 183 ve 184 nolu ürünlerin yapıları IR, ¹H-NMR ve GC-MS teknikleri kullanılarak aydlatıldı.

(183) nolu bileşik için analiz sonuçları:

E.n.: 313-314 °C

Verim: 0,14 g (% 46)

IR Spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2971 (z, alifatik C-H gerilmesi), 1739, 1674 (oş, C=O gerilmeleri), 1610, 1569 (z, C=C gerilmeleri), 1424 (z, alifatik C-H eğilmesi), 1377 (z, N-CH₃, N-C gerilmesi), 1265, 1229, 1217 (z, C-NH₂, C-N gerilmeleri)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃), δ_H /ppm: 0,94 (ü, 3H, J=8 Hz, H_a), 1,42 (ç, 2H, H_b), 1,60 (ç, 4H, H_c ve H_d), 3,47 (t, 6H, H_g ve H_j), 3,72 (t, 6H, H_f ve H_h), 3,98 (ü, 2H, J=8 Hz, H_e)

Kütle Spektrumu m/e: 373 (19) (M⁺, C₁₈H₂₃N₅O₄, m.k.= 373), 344 (18), 317 (100), 289 (5), 260 (2), 232 (4), 191 (8), 164 (6), 131 (3), 106 (2), 79 (2), 41 (1)

(184) nolu bileşik için analiz sonuçları:

E.n.: 263-265 °C

Verim: 0,10 g (% 41)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃), δ_H /ppm: 3,48 (t, 6H, H_c ve H_e), 3,73 (t, 6H, H_b ve H_d), 9,14 (t, 1H, H_a)

Kütle Spektrumu m/e: 303 (100) (M⁺, C₁₃H₁₃N₅O₄, m.k.= 303), 275 (21), 246 (7), 218 (8), 191 (57), 161 (8), 133 (10), 106 (10), 79 (6), 44 (24)

4.4 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Pirolo[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Sentezinin Araştırılması

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun siklohekzen ve stiren gibi alkenlerle yükseltgenme ile halkalı pirolo[2,3-d]pirimidinlere dönüşme reaksiyonları elektrokimyasal ve kimyasal olarak iki farklı yolla incelenmiştir.

4.4.1 Elektrokimyasal yükseltgeme ile pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinin araştırılması

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8), siklohekzen (150) ve stirenin (185) öncelikle dönüşümlü voltametri yöntemiyle aşağıda verilen çözücü/destek elektroliti sistemlerinde elektrokimyasal yükseltgenme davranışları incelendi. Voltametri sonuçları Ek 53-61' de verilmiştir.

Çalışma elektrodu: Pt

Karşı elektrot: Pt

Referans elektrot: Ag/Ag⁺

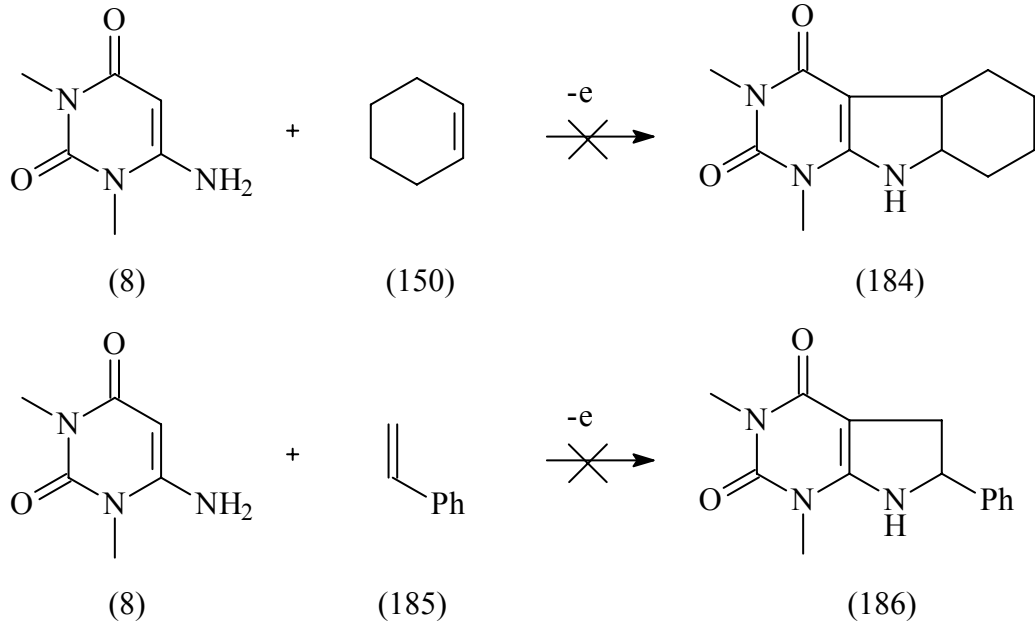
Sistem 1: DMF / Bu₄NBF₄

Sistem 2: CH₃COOH / CH₃COONe₃

Sistem 3: CF₃COOH / CF₃COONe₃

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun alkenlerle sabit potansiyel elektrolizi

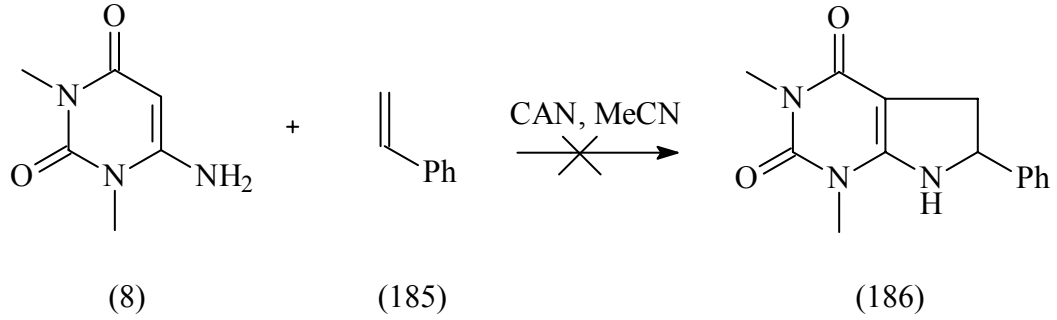
Dönüşümlü voltametri yöntemiyle elektrokimyasal yükseltgenme davranışların incelendiği çözücü-destek elektroliti sistemi hazırlandı ve 35 mL' lik deney için tasarlanmış olan bölünmüş hücreye konuldu. Çalışma elektrotu olarak Pt, karşı elektrot olarak grafit ve referans elektrot olarak Ag/Ag⁺ kullanıldı. 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,3 g; 0,0019 mol) ve alken (150 ve 185) (0,0038 mol) çözücü sisteminde çözülüp (25 mL) hücrenin anot bölümüne ilave edildi. 1.15-1.8 V potansiyel aralığında sabit potansiyel elektroliz yöntemi uygulanarak elektroliz gerçekleştirildi. Geçmesi gereken yük miktarı tamamlanınca elektroliz sonlandırıldı ve çözücü sistemi buzlu su üzerine ilave edildi. Asidik ortamda nötrleştirme işlemi yapıldıktan sonra sulu faz CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Susuz Na₂SO₄ ile kurutma işlemi yapıldı ve CH₂Cl₂ damıtıldı. Ham ürünün GC-MS analizi sonucunda hedef ürünün (184 ve 186) eser miktarda oluştuğu anlaşıldı ve bu nedenle herhangi bir ayırma ve saflaştırma işlemi yapılmadı.



(Reaksiyon 4.27)

4.4.2 Seryum amonyum nitrat (CAN) kullanılarak pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezinin araştırılması

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile stirenin CAN varlığında reaksiyonu



(Reaksiyon 4.28)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) (0,25 g; 0,0016 mol), stiren (185) (0,25 g; 0,0024 mol) ve 20 mL MeCN 100 mL' lik balona ilave edildi ve 0°C'de 10 dk karıştırıldı. MeCN' de (20 mL) çözülen CAN (1,75 g; 0,0032 mol) damlatma hunisi yardımıyla yaklaşık 30 dk' da katıldı. Damlatma bittikten sonra karışım ~6 saat boyunca karıştırıldı ve beyaz katıların çöktüğü gözlemlendi. Reaksiyon balonu içerisine su (20 mL) konularak deney sonlandırıldı ve çöken katılar süzüldü. Süzüntü tuzlu su ile yıkandı, CHCl₃ ile ekstrakte edildi ve susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. CHCl₃ destilasyon ile uzaklaştırıldıktan sonra geriye eser miktarda madde kaldı. GC-MS analizi yapıldı ve hedef ürünün (186) oluşmadığının belirlenmesi üzerine ayırma ve safaştırma işlemi yapılmadı .

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında daha önce de belirtildiği gibi; pirolo[2,3-d]pirimidin veya benzeri iki ve/veya üç halkalı pirimidin türevlerinin sentezi için daha az basamak içeren ekonomik yeni metotların geliştirilmesi amacıyla önerilen dört farklı yöntemin uygulanabilirliği araştırılmıştır.

Pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin eldesi için ilk olarak alkenil- ve alkiliden-siyanoasetat türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin N,N'-dimetilüre ile kondenzasyon reaksiyonları denenmiştir. İkinci yöntemde 5-alkenil veya 6-alkenil-6-aminopirimidin-2,4-dionların sentezi için 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun alkenil halojenürlerle alkenillenme reaksiyonları ve ürünlerin uygun koşullarda halkalaşma reaksiyonları incelenmiştir. Diğer bir yöntemde (Yöntem 3) 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun uygun bazı aldehitler ile kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve oluşan bileşiklerin iki ve üç halkalı pirimidin türevlerine dönüştürülmesi araştırılmıştır. Tez de incelenen son yöntemde ise 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun elektrokimyasal veya kimyasal yükseltgenme ile alkenlerle halkalaşma olasılıkları incelenmiştir.

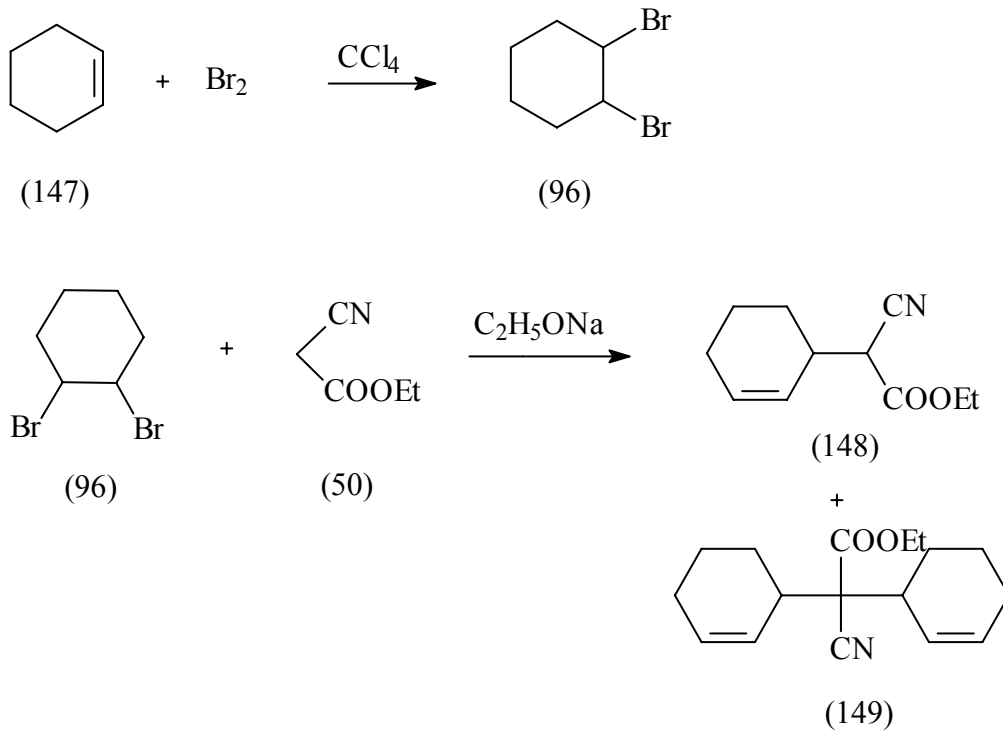
Yukarıda sırası ile verilen yöntemlerle ilgili çalışmalardan elde edilen deneysel sonuçlar ve sentezlenen ürünlerin spektral analiz verilerinin yorumlanması aşağıda verilmiştir.

5.1 5-Alkenilsiyanoasetatlar ve 5-Alkilidensiyanoasetatlar Yoluyla Pirolo[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Sentezi

Pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde, grubumuzda daha önce de incelenen bir yöntemin (Musaoğulları 2003) farklı bileşik ve şartlarda tekrar denenmesi bu yöntemde planlanmıştır. Bu amaçla öncelikle pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılacak 5-alkenil- ve 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezi için gerekli olan etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetat ve etil 2-sikloheksilidensiyanoasetatın sentezi için gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

5.1.1 Etil alkenil- ve alkilidensiyoasetat türevlerinin sentezi

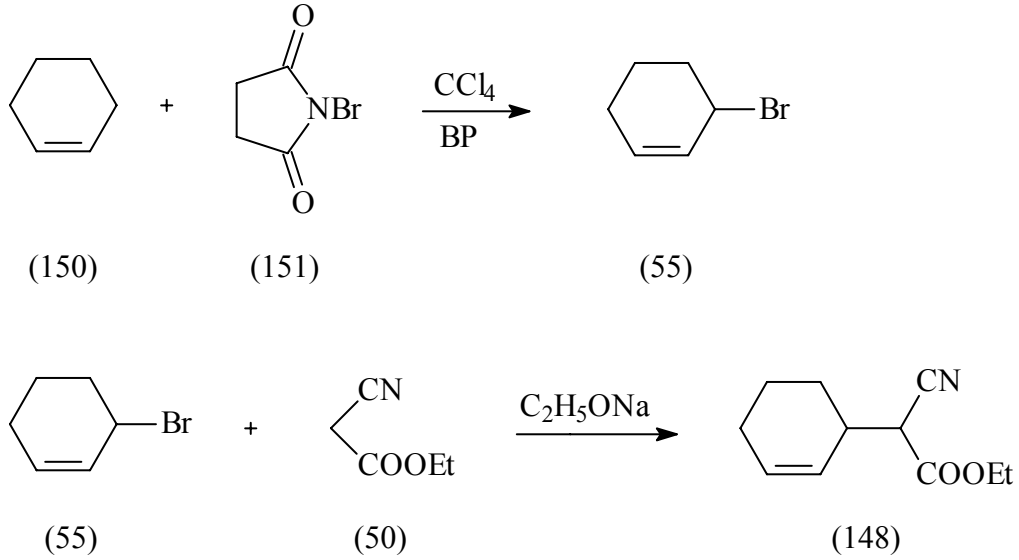
Etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) sentezi için iki farklı yöntem kullanılmış ve birinci yöntemde 1,2-dibromsikloheksan (96) ile etil siyanoasetatın (50) sodyum etoksit varlığındaki kondenzasyon reaksiyonu sonucu etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünün GC-MS analizi (Ek 3 ve Ek 4) sonucunda 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148) yanı sıra 2,2-bis(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (149) da önemli miktarda oluştuğu tespit edilmiştir (Reaksiyon 5.1). Ayrımsal damıtma ve kromatografik yöntemler ile bu iki ürünün (148 ve 149) ayrılması sırasında ürün veriminin, çok düştüğü (%10-20) gözlemlenmiş ve yöntemin yeteri kadar başarılı olmaması nedeniyle alternatif ikinci bir yöntem denenmiştir.



(Reaksiyon 5.1)

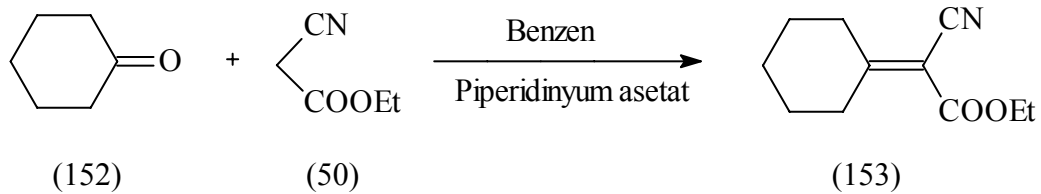
Bu yöntemde 1,2-dibromsikloheksan (96) yerine sikloheksenin NBS ile bromlanmasından elde edilen 3-bromsikloheksen (55) kullanılarak etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetat (148) elde edilmiştir. Yapılan GC-MS analizi sonucunda bu koşullar altında 2,2-bis(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (149) daha az oluştuğu

gözlemlenmiştir, fakat saf ürün bir kaç defa ayrımsal damıtma sonrasında ancak % 33 verimle elde edilmiştir (Reaksiyon 5.2).



(Reaksiyon 5.2)

5-Alkiliden-6-aminopirimidin-2,4-dion sentezinde kullanılacak diğer bir siyanoasetat türevi olan etil sikloheksilidensiyanoasetatın (153) sentezi, deneysel bölümde yer verilen metot kullanılarak, sikloheksanon (152) ve etil siyanoasetatın (50) reaksiyonu sonucu başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünün yapı analizi IR, ¹H-NMR (Ek 5) ve GC-MS (Ek 6) spektrumlarından yararlanılarak yapılmış ve literatürde yer alan spektral verilerle karşılaştırılmıştır (Musaoğulları 2003). Spektrumlar incelendiğinde, yapıyı desteklediği ve ürünün yeteri kadar saf olduğu anlaşılmıştır.

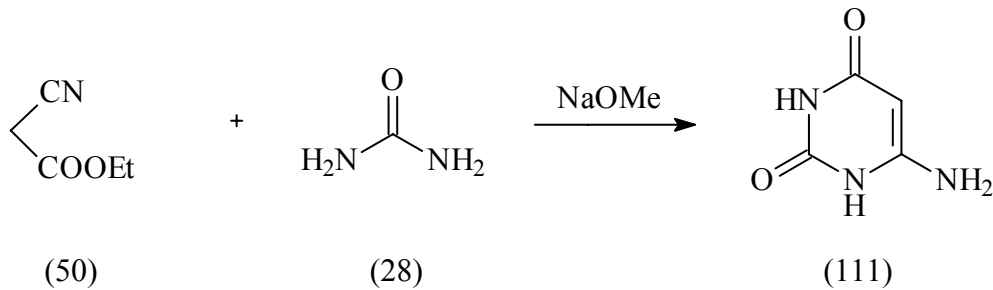


(Reaksiyon 5.3)

5.1.2 Etil alkenil- ve alkilidensiyanoasetat türevlerinin N,N'-dimetilüre ile kondenzasyon reaksiyonu

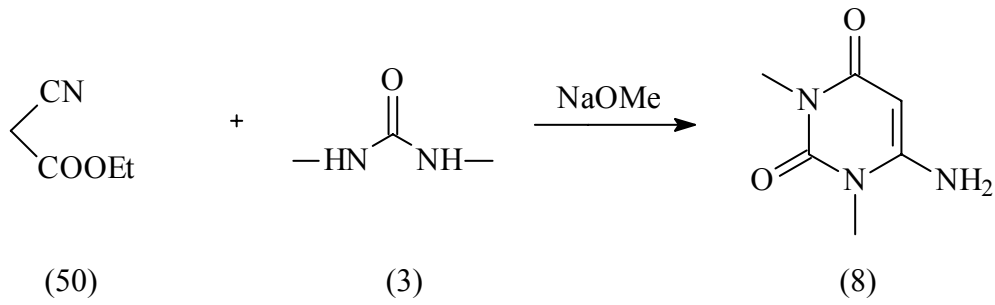
5-Alkenil- ve 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezinde gerekli olan etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın ve etil sikloheksiliden siyanoasetatın elde edilmesi üzerine, ikinci basamakta bu bileşiklerin N,N'-dimetilüre ile kondenzasyon reaksiyonları araştırılmıştır. Bu amaçla ilk olarak etil siyanoasetatın üre ve N,N'-dimetilüre ile reaksiyonu ve devamında etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın, etil sikloheksilidensiyanoasetatın ve sentezi daha önce grubumuzca gerçekleştirilmiş olan etil 2-siyano-4-metil-2-pentenoatın (Musaoğulları 2003) N,N'-dimetilüre ile reaksiyonları incelenmiştir.

Etil siyanoasetatın (50) üre (28) ve N,N'-dimetilüre (3) olan kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 6-aminopirimidin-2,4-dion (111) ve 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) oldukça iyi verimlerle (sırasıyla % 79 ve % 84) elde edilmiştir (Reaksiyon 5.4 ve 5.5). Bileşiklerin yapı analizleri erime noktası tayini ve IR spektrumlarının (Ek 7) incelenmesi ile gerçekleştirilmiş ve literatürde yer alan verilerle karşılaştırılmıştır (Musaoğulları 2003).



(Reaksiyon 5.4)

6-Aminoprimidin-2,4-dionun (111) IR spektrumunda ; N-H gerilmelerine ait pikler 3402 cm⁻¹ ve 3334 cm⁻¹'de yer almaktadır. 3126 cm⁻¹'de olefinik C=C-H gerilmesinin, 1696 cm⁻¹'de C=O gerilmesinin, 1623 cm⁻¹ ve 1572 cm⁻¹'de N-H eğilmelerinin, 1468 cm⁻¹'de C=C gerilmesinin ve 1395 cm⁻¹ arasında alifatik C-H eğilmelerinin bulunduğu gözlenmiştir. N-CH₃' e ait N-C gerilmelerinin 1288 cm⁻¹ ve 1236 cm⁻¹'de yer aldığı tespit edilmiştir.



(Reaksiyon 5.5)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) IR spekturumunda ise (Ek 7); N-H gerilmelerine ait pikler 3393 cm^{-1} , 3350 cm^{-1} ve 3328 cm^{-1} 'de ve metil gruplarına ait alifatik C-H gerilmesi ise 2950 cm^{-1} 'de yer almaktadır. 1654 cm^{-1} 'de C=O gerilmesinin, 1608 cm^{-1} ve 1579 cm^{-1} 'de N-H eğilmelerinin, $1495\text{--}1448\text{ cm}^{-1}$ ' de C=C gerilmesinin ve $1404\text{--}1378\text{ cm}^{-1}$ arasında alifatik C-H eğilmelerinin bulunduğu gözlenmiştir. N-CH₃' e ait N-C gerilmelerinin 1378 cm^{-1} ve 1302 cm^{-1} 'de ve C-NH₂ ait C-N gerilmesinin ise 1214 cm^{-1} 'de yer aldığı tespit edilmiştir.

Literatürde iyi bilinen bu iki bileşiğin başarılı bir şekilde sentezinin gerçekleştirilmesi üzerine, etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın (148), etil sikloheksiliden siyanoasetatın (153) ve etil 2-siyano-4-metil-2-pentenoatın (157) N,N'-dimetilüre (3) ile kondenzasyon reaksiyonu kullanılan genel sentez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda başarılı olunamamış, yapılan GC-MS analizleri sonucunda çıkış maddesinin çoğunlukla bozunarak parçalanma ürünlerine dönüştüğü ve hedef ürünün eser miktarda olduğu gözlemlenmiştir. Deneysel koşulların (farklı sıcaklık, süre ve çıkış maddesine göre baz-alkol ikilisinin oranı) değiştirilmesi sonucunda da başarılı olunamamıştır.

Sonuç olarak pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi için önerilen bu yöntemde, 5-alkenil veya 5-alkiliden-6-amino-pirimidin-2,4-dionların sentezi mümkün olmadığından bir sonraki halkalaşma basamağına geçilememiştir. Önerilen yöntemde alkenilsiyanoasetatların sentezinin de çok düşük verimlerle gerçekleşmesi önemli bir dezavantaj oluşturmuştur. Sikloheksilidensiyanoasetatın başarılı bir şekilde ve yüksek

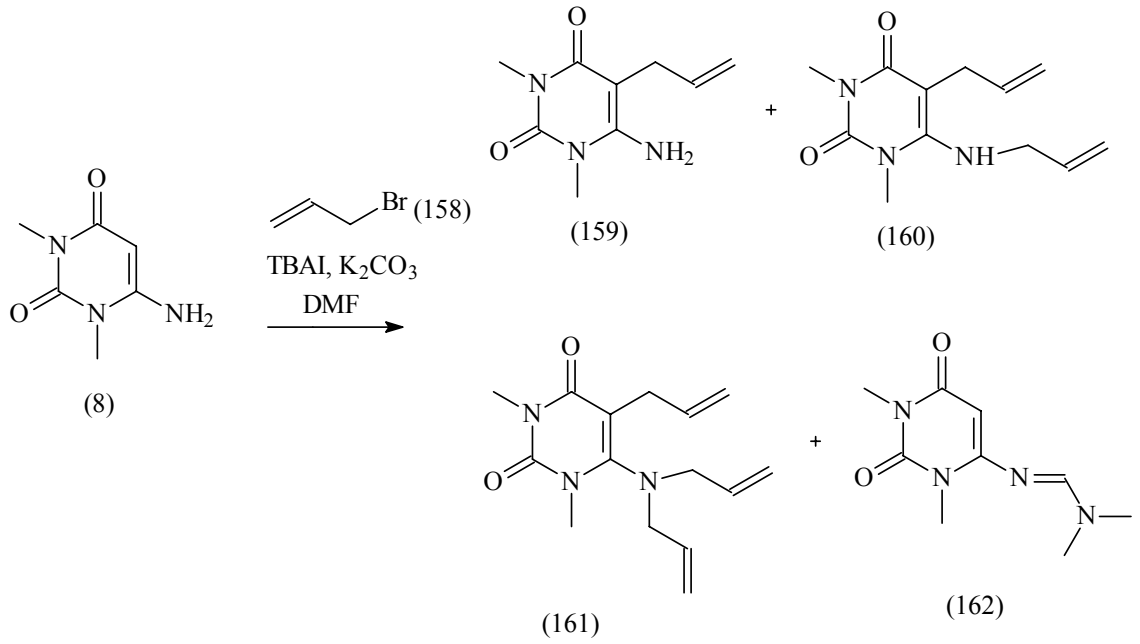
verimle eldesi mümkün olmasına rağmen, N,N'-dimetilüre ile reaksiyonunda yarışmalı yan reaksiyonlar (başta Michael katılması) nedeniyle hedeflenen 5-siklohekziden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion sentezi gerçekleştirilememiştir. Sonuç olarak yöntem başarılı olmadığından önerilen diğer yöntemlerin incelenmesine karar verilmiştir.

5.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun Alkenil Halojenürlerle Reaksiyonları ve Halka Kapanması Deneyleri

5-Alkenil-6-aminopirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezi için alternatif olarak yüksek verimle başarılı bir şekilde sentezlenen 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile bazı allilik yapıdaki alkenil halojenürlerin (allil bromür (158) ve 3-bromsiklohekzen (55)) reaksiyonları araştırılmıştır. Bir sonraki aşamada, elde edilen alkenil türevi ürünlerin farklı reaktifler kullanılarak pirol[2,3-d]pirimidinlere halkalaşma reaksiyonları incelenmiştir.

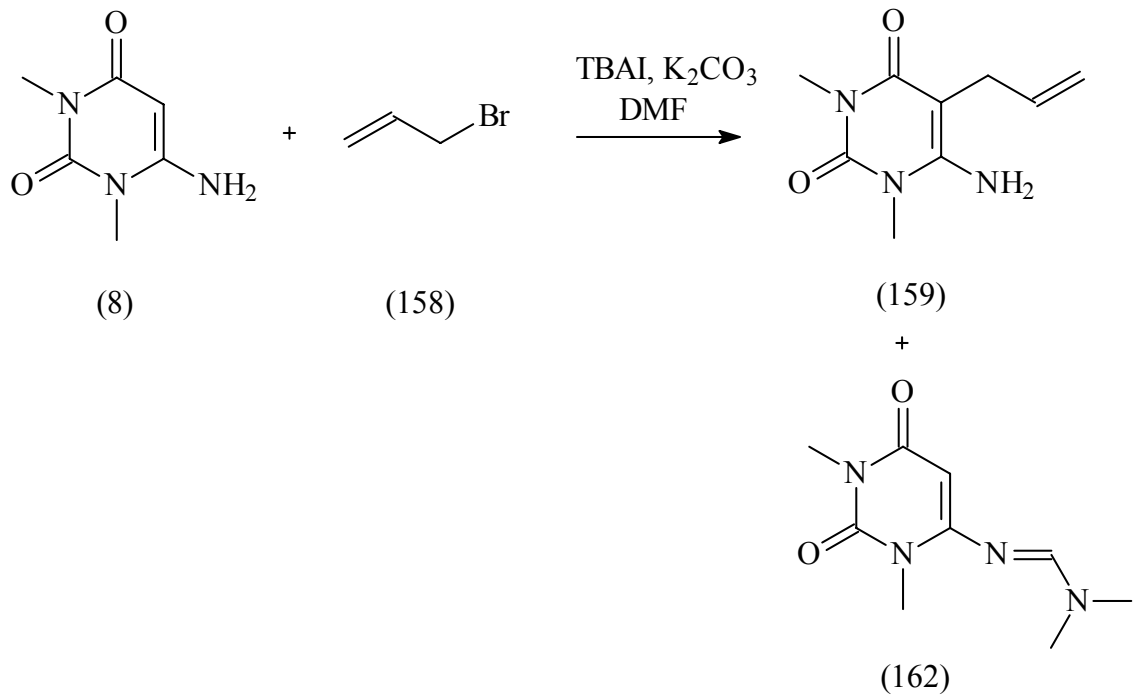
5.2.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile Alkenil Halojenürlerin Reaksiyonları

İlk olarak 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) allil bromür (158) ile reaksiyonu DMF ortamında, K₂CO₃ ve tetrabütülamonyum iyodür (TBAI) varlığında incelenmiştir. 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) organik çözücülerin çoğunda çözünmemesi, DMF, DMSO ve DMA gibi polar çözücülerde çözünmesi nedeniyle reaksiyon öncelikle DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımının farklı sıcaklıklarda (50°C, 80°C ve 100°C) ve farklı sürelerde ısıtılması ile elde edilen ürün karışımları GC-MS ile analiz edilmiştir. Oda sıcaklığından daha yüksek sıcaklıklarda yapılan reaksiyonlardan elde edilen ürünlerin GC-MS (Ek 10-13) analizleri sonucunda 5- konumundan allillenmiş ürünün (159) yanısıra, 5-allillenmeye ilave olarak 6-konumundaki amino grubu üzerinden mono- ve di- allillenmenin de (160 ve 161) olduğu anlaşılmıştır. Bunun üzerine mono- allilleme (159) ürününü elde etmek amacıyla daha düşük sıcaklıklarda reaksiyonlar denenmiştir.



Oda sıcaklığı ve 0°C’de gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda di- ve tri- allilleme ürünlerinin oluşmadığı bu sıcaklıklarda yapılan deneylerin GC-MS analizleri sonucunda anlaşılmıştır. Bu deneylerden elde edilen ham ürünler kolon kromatografisi (SiO₂, EtOAc/MeOH 10:1) ile ayırma ve saflaştırma işlemine tâbi tutulmuştur. Kolon kromatografisi sonrasında ayırma işleminden sonra iki ürün (159 ve 162) elde edilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapı tayinleri aşağıda da açıklandığı gibi uygun spektral analizler ile aydınlatılmıştır.

Bu koşullarda elde edilen ürünlerde bir tanesinin 5-allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion olduğu IR (Ek 8), ¹H-NMR (Ek 9) ve kütle spektrumu (Ek 10) analizi ile anlaşılmıştır.



(Reaksiyon 5.6)

5-Alлил-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (159) IR spekturumunda (Ek 8); 3432 cm⁻¹ ve 3336 cm⁻¹ de H-bağı yapmamış N-H gerilmelerine ait pikler, 3212 cm⁻¹ de H-bağı yapmış N-H gerilmesine ait pik ve 3017 cm⁻¹ de olefinik C=C-H gerilmesine ait pik bulunmaktadır. 2932 cm⁻¹ ve 2806 cm⁻¹ de alifatik C-H gerilmeleri yer alırken, 1689 cm⁻¹ de C=O gerilmesi yer almaktadır. N-H eğilmesine ait pik 1606 cm⁻¹ de, alifatik C-H eğilmelerine ait pikler 1493 cm⁻¹ ve 1455 cm⁻¹ de ve C-N gerilmelerine ait pikler 1275 cm⁻¹ ve 1240 cm⁻¹ de tespit edilmiştir.

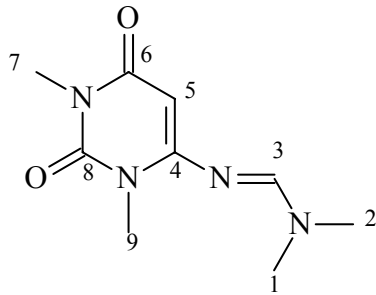
5-Alлил-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun ¹H-NMR spektrumunda (Ek 9); allil grubuna ait H_a ve H_{a'} protonları 4,87 ve 5,02 ppm' de ikilinin ikilisi, H_b protonu 5,7 ppm' de çoklu ve H_c protonu 3,02 ppm' de ikili pik şeklinde yer almaktadır. Azot atomlarına bağlı CH₃ gruplarına ait H_d ve H_e protonları 3,11 ppm ve 3,29 ppm' de gözlenirken, H_f protonları ise 6,41 ppm' de tekli pik şeklinde gözlenmektedir.

Bileşiğin kütle spekturmunda (Ek 10) molekül kütesine karşılık gelen 195 kütleli iyonun piki ve parçalanma sonucunda oluşan iyonların kütleleri yapıyı güçlü bir şekilde

desteklemektedir. Sonuç olarak oda sıcaklığı ve düşük sıcaklıklarda yapılan deneylerde 5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun oluştuğu fakat verimin oldukça düşük olduğu (% 11) görülmüştür.

Diğer taraftan kolon kromatografisi ile ayrılan ikinci bileşiğin spektral analizleri sonucunda bileşiğin (1*E*)-N'-(1,3-dimetil-2,6-dioksopirimidin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro)-N,N-dimetilformamidin (162) olduğu belirlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Ek 13); H_a ve H_b protonlarından kaynaklanan pikler 3,117 ppm ve 3,121 ppm' de ve H_c protonuna ait pik 8,07 ppm' de tekli pik şeklinde gözlenmektedir. H_d protonu ise 5,15 ppm' de yer alırken, N-Me gruplarına ait H_f ve H_e protonları sırası ile 3,0 ppm ve 3,23 ppm' de yer almaktadır.

¹³C-NMR spekturumunda (Ek 14); Azot atomlarına bağlı CH₃ gruplarına ait karbonlar (C₁, C₂, C₈, ve C₉) 27 ppm, 30 ppm, 35 ppm ve 46 ppm' de, karbonil gruplarına ait C₈ ve C₆ karbon atomlarına ait pikler 156 ppm ve 159 ppm' de, C₅ karbonuna ait pik 83 ppm' de ve imin grubunun C₃ karbonuna ait pik 162 ppm' de yer almaktadır.

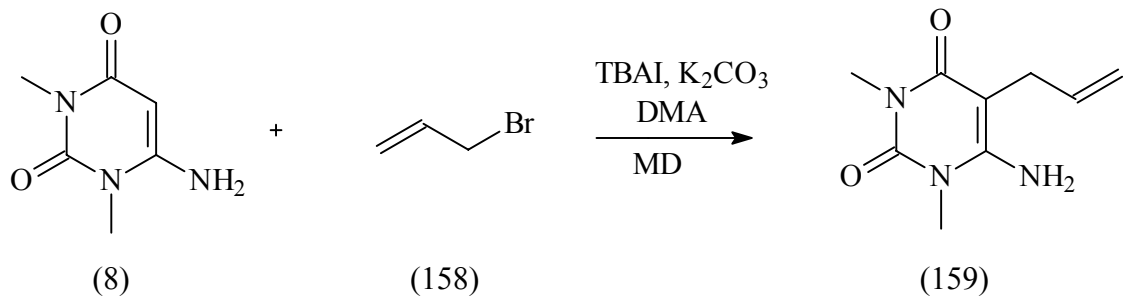


Bileşiğin kütle spektumunda (Ek 15); molekül kütesine ait (M⁺, C₉H₁₄N₄O₂, m.k.=210) 210 kütleli iyon molkül iyon piki (aynı zamanda temel pik) olarak spektrumda gözlenmektedir. Spektrumda parçalanma ürünlerine ait kütleler de yapı ile uyum halindedir.

Yapılan bu analizlerin sonucunda DMF ortamında yapılan deneylerde çıkış maddesini 6-amino grubu ile DMF arasında bir kondenzasyon reaksiyonu ile Schiff bazı olduğu (162) (% 31) bunun da hedeflenen allilleme ürününün (159) verimini düşürdüğü anlaşılmıştır. Bu nedenle DMF yerine farklı polar çözücülerin (DMA, NMP) denenmesine karar verilmiştir. NMP ve DMA ile yapılan çalışmalarda çok az miktarda

ürün oluşmuş, çözünün fazla kullanılması nedeniyle ürün izolasyonunda güçlüklerle karşılaşmış ve sonuç olarak bu iki çözücünün allilleme reaksiyonu için pek fazla avantaj sağlamadığı görülmüştür.

Klasik yöntem ile alkenilleme reaksiyonuna alternatif olarak mikrodalga enerjisi ile ısıtma yapılarak benzer çalışmalar az miktarda polar çözücüler (DMA, DMSO ve sülfolon) kullanılarak denenmiş ve allilleme ürününün (159) bu koşullarda da meydana geldiği gözlenmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda ürün veriminin çok düşük olması nedeniyle farklı çözücü, sıcaklık ve sürelerde yapılan çalışmalar sonucunda reaksiyon koşulları optimize edilmiştir. DMSO, DMA ve sülfolon' un çözünü olarak kullanıldığı çalışmalarda çözücü miktarı önemli ölçüde (yaklaşık 1/100 oranında) azaltılmıştır. Bu çözücülerden DMA 'nın diğerlerinden daha başarılı olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Deneyler farklı sıcaklıklarda gerçekleştirilmiş olup 150°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda çıkış maddesi 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) bozunduğu ve bunun da ürün verimini önemli derecede düşürdüğü görülmüştür. 120°C'nin altındaki sıcaklıklarda ise çıkış maddesinin önemli ölçüde reaksiyona girmeden ortamda kaldığı gözlenmiştir. Sıcaklık ve süre ile ilgili yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda en uygun reaksiyon koşulları belirlenmiş ve 20 dk 150°C'de ısıtma ile hedef ürün (159) başarılı bir şekilde elde edilmiştir.



(Reaksiyon 5.7)

Elde edilen ürünün (159) birçok çözücüde çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle kristallendirme ile saflaştırma işlemlerinde güçlüklerle karşılaşmıştır. Etanolde kristallendirme sırasında madde kaybının fazla olmasından dolayı allilleme ham ürününün bir sonraki halkalaşma basamağında doğrudan kullanılmasına karar

verilmiştir. Saflaştırılmış olan bir miktar ürün ile yapı analizi gerçekleştirilmiş ve sonuçların bir önceki analiz sonuçları ile uyum halinde olduğu anlaşılmıştır.

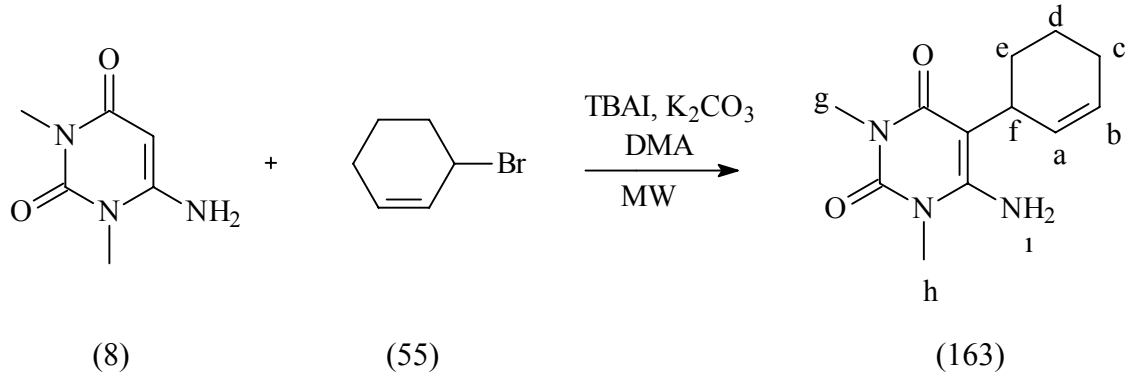
Allil bromür (158) ile 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) mikrodalga ısıtma kullanılarak yapılan reaksiyonlarında başarılı sonuçların elde edilmesi üzerine benzer çalışmaların farklı alkenil halojenürlerle de denenmesine karar verilmiştir. Bu amaçla, sentezi daha önce gerçekleştirilmiş olan 3-bromsiklohekzen (55) ile 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) reaksiyonu denenmiştir. Deneyler DMA içerisinde, baz olarak K_2CO_3 , faz transfer katalizörü olarak tetrabütilamonyum iyodür (TBAI) kullanılarak yapılmıştır. Deneyler sırasında çıkış maddesi ve ürün dağılımı İTK ile takip edilmiştir.

Bu deneylerde İTK ile yapılan kontroller sonucunda en uygun reaksiyon koşulları belirlenmiş ve en iyi sonucun 30 dk ve 150°C’de gerçekleştirilen ısıtma işlemi sonrasında alındığı tespit edilmiştir. Elde edilen ham ürünün çıkış maddesi içermediği GC-MS ile belirlenmiş, az miktarda safsızlığı uzaklaştırmak amacıyla yapılan saflaştırma işleminde kristallendirme ve kolon kromatografisinin başarısız olması nedeniyle yapılan preparatif ince tabaka ile az miktarda saf ürün elde edilmiştir. Bu saf ürün kullanılarak bileşiğin yapısal analizleri gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen ürünün yapısı IR, ^1H -NMR ve GC-MS analizleri kullanılarak aydınlatılmıştır. 6-Amino-5-siklohekzenil-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (163) IR spektrumunda (Ek 16); 3362 cm^{-1} , de N-H ve 3082 cm^{-1} , de olefinik C=C-H gerilmelerine ait pikler yer almaktadır. 2981-2926 cm^{-1} , de alifatik C-H gerilmeleri, 1681 cm^{-1} ve 1637 cm^{-1} , de C=O gerilmeleri, 1537 cm^{-1} , de N-H eğilmesi, 1444-1383 cm^{-1} , de alifatik C-H eğilmeleri ve 1260 cm^{-1} , de C-N gerilmesi bulunmaktadır.

Bileşiğin ^1H -NMR spekturumunda (Ek 17); siklohekzenil grubuna ait alifatik protonlar H_c , H_d , ve H_e 1,6-2,04 ppm arasında, H_f protonu 3,89 ppm’ de, olefinik protonlar H_a ve H_b ise 5,65 ppm ile 5,92 ppm’de çoklu pik olarak yer almaktadır. Pirimidin halkasındaki N-CH₃ protonları H_h ve H_g sırası ile 3,29 ppm ve 3,39 ppm’ de, NH₂ grubuna ait H_i

protonları ise 5,08 ppm’ de gözlenmektedir. Spekturumda çözücünden kaynaklanan safsızlıklar yer alsa da gözlenen pikler yapıyı desteklemektedir.



(Reaksiyon 5.8)

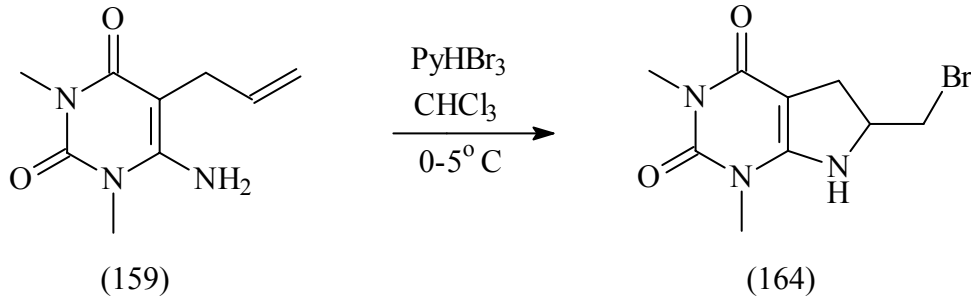
Kütle spektrumunda (Ek 18) bileşiğin molekül kütleline (M^+ , $C_{12}H_{17}N_3O_2$, m.k.= 235) karşılık gelen molekül iyon piki (m/e 235) temel pik olarak spektrumda gözlenmektedir. Ayrıca, molekülün parçalanması ile oluşan iyonların külelerine karşılık gelen piklerde spektrumda gözlenmektedir.

Sonuç olarak optimal koşullarda 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) 3-bromsiklohekzen (55) ile alkenillenmesi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Ürünün (163) saflaştırılmasında kolon kromatografisi ve kristallendirme yöntemleri denenmiş, fakat ürün kaybının fazla olması nedeniyle ham ürünün doğrudan bir sonraki halkalaşma aşamasında kullanılmasına karar verilmiştir.

5.2.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun alkenil ürevlerinin halkalaşma reaksiyonları

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8), alil bromür (158) ve 3-bromsiklohekzen (55) ile mikrodalga ile ısıtma kullanılarak yapılan reaksiyonlarında 5-alkenilleme reaksiyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bunun üzerine 5-alkenil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion bileşiklerinin (159 ve 163) halkalaşma reaksiyonları, piridinyum hidrotribromür ($PyHBr_3$) kullanılarak yapılmıştır.

5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (159) PyHBr_3 ile halkalaşma reaksiyonu ılıman koşullarda gerçekleştirilmiştir. Soğukta yapılan reaksiyon sonrasında elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır (SiO_2 , EtOAc /Hekzan/ MeOH , 10:1:0,5). Saf ürünün IR, ^1H -NMR ve GC-MS analizlerinden elde edilen sonuçlar ürünün halkalaşma ürünü (164) olduğunu desteklemektedir. ^1H -NMR spektrumunda (164) bileşiğinin protonlarının yanı sıra kirliliklerin ve çıkış maddesinin de bulunması üzerine sentez ve saflaştırma işlemleri tekrarlanmaktadır.



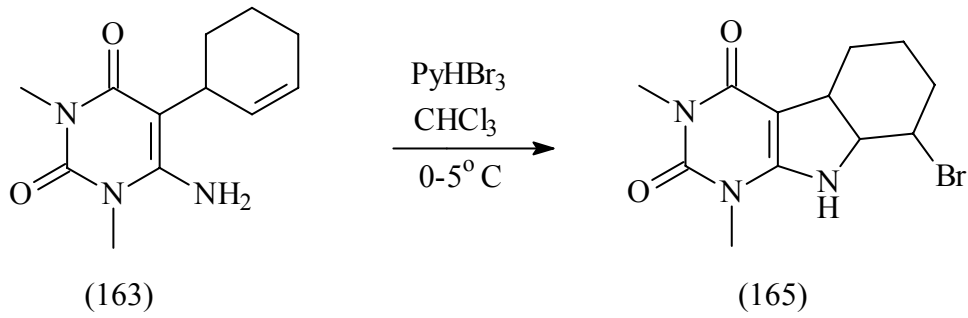
(Reaksiyon 5.9)

6-(Bromometil)-6,7-dihidro-1,3-dimetil-1*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-dionun IR spektrumunda (Ek 19); 3204 cm^{-1} 'de N-H gerilmesi, 3031 cm^{-1} 'de olefinik C=C-H gerilmesi, 2959 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilmesi ve 1718 cm^{-1} ve 1635 cm^{-1} 'de C=O gerilmeleri yer almaktadır. N-H eğilmesi 1589 cm^{-1} 'de, C=C gerilmesi 1526 cm^{-1} 'de, alifatik C-H eğilmesi 1418 cm^{-1} 'de ve C-N gerilmesi 1288 cm^{-1} 'de bulunmaktadır.

Yapılan GC-MS analizi (Ek 20) sonucunda ise kromatogramda gözlenen tek pikin kütle spektrumundaki M^+ (m/e 193) kütlelerinin, ürünün molekül kütlelerine (M^+ , $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, m.k.= 274) karşılık gelmediği, fakat bromun ayrılması sonucunda oluşan iyonun (6-metilpirolo[2,3-*d*]pirimidin, m.k.=193) kütlelerine denk geldiği tespit edilmiştir. Bu da bileşiğin halkalı bir pirolo[2,3-*d*]pirimidin türevine dönüştüğünü desteklemektedir. Ayrıca spektrumda gözlenen diğer iyonların kütleleri bu yapıyla uyum halindedir.

5-Siklokekzil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (163) halkalaşma reaksiyonu benzer koşullarda gerçekleştirilmiş ve elde edilen ham ürün preparatif ince tabaka

kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır (SiO₂, EtOAc/Hekzan/MeOH, 10: 1: 0,5). Elde edilen ürünün IR ve GC-MS spektral analizleri yapılmış ve aşağıda verilen değerlendirmeler sonucunda da görüleceği gibi, 5-sikloheksil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (163) halkalaşma reaksiyonu sonucunda halkalı (165) ürünün oluştuğu anlaşılmıştır. Ürünün yeterli saflıkta olmaması üzerine ¹H-NMR spektrumu henüz alınmamıştır ve saf ürünün yüksek verimle sentezlenmesi amacıyla çalışmalar devam etmektedir.



(Reaksiyon 5.10)

8-Bromo-5,6,7,8,8a,9-hekzahidro-1,3-dimetil-1*H*-pirimido[4,5-*b*]indol-2,4(3*H*,4*bH*)-dionun (165) IR spektrumunda (Ek 21); 3309 cm⁻¹ ve 3214 cm⁻¹, de N-H gerilmeleri, 3062 cm⁻¹, de C=C-H gerilmesi, 2942-2850 cm⁻¹, de alifatik C-H gerilmeleri ve 1722-1649 cm⁻¹, de C=O gerilmeleri yer almaktadır. Bunların dışında 1524 cm⁻¹ ve 1454 cm⁻¹, de C=C gerilmeleri, 1389-1336 cm⁻¹, de alifatik C-H eğilmeleri ve 1240 cm⁻¹, de C-N gerilmesi bulunmaktadır.

GC-MS analizi (Ek 22) sonucunda kromatogramda gözlenen tek pikin kütle spektrumundaki M⁺ (m/e 313) kütlelerinin, ürünün molekül kütlelerine (M⁺, C₁₂H₁₆N₃O₂Br, m.k.= 394) karşılık gelmediği, fakat bromun ayrılması sonucunda oluşan iyonun (m.k.=313) kütlelerine denk geldiği tespit edilmiştir. Spektrumdaki iyon kütleleri ile hedef ürünün parçalanma sonucu oluşacak iyon kütlelerinin uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8), alil bromür (158) ve 3-bromsikloheksen (55) ile reaksiyonlarından başarılı bir şekilde elde edilen 5-alkenil-6-

amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion bileşiklerinin (159 ve 163) halkalaşma reaksiyonu sadece PyHBr₃ kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Beklenen halkalı ürünlerin oluştuğu yapılan analizlerle ortaya konmuş, fakat ürünlerin yeterli saflıkta olmamaları nedeniyle spektral analizler tamamlanamamıştır. Bu amaçla, halkalı ürünlerin verimlerini arttırmak ve saf ürünleri elde etmek için çalışmalara devam edilmektedir.

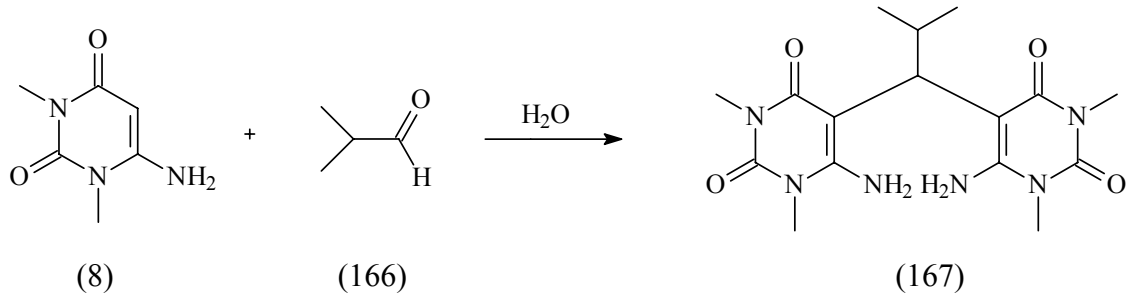
5.3 6-Aminopirimidin-2,4-dionların Aldehitler ile Kondenzasyon Reaksiyonu ve Ürünlerin Halkalaşma Reaksiyonları

Daha öncede belirtildiği gibi tez çalışmasında önerilen üçüncü yönteme göre, 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) ve 6-aminopirimidin-2,4-dionun (111) uygun bazı aldehitler ile kondenzasyon reaksiyonları ve elde edilen bileşiklerin halkalı pirimidin türevlerine dönüştürülmesi araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalar aşağıda üç başlık altında değerlendirilmiştir.

5.3.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları

Çalışmanın bu bölümünde 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile bazı α -dallanmış ve düz zincirli aldehitlerden kolay temin edilebilen 2-metilpropanal (166), sikloheksankarboksaldehit (168), 3-metilbütanal (170), 2-etilbütanal (172), bütanal (174) ve hekzanalın (176) kondenzasyon reaksiyonları farklı koşullarda denenmiştir.

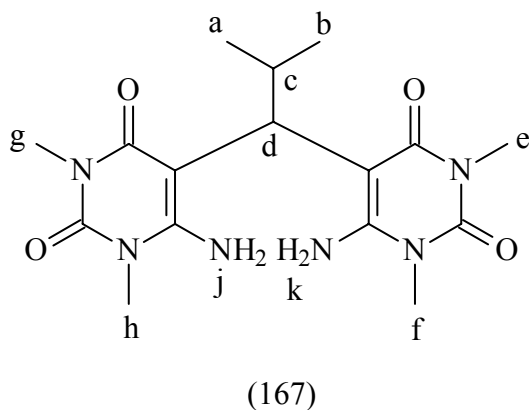
Bu amaçla ilk olarak 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile 2-metilpropanalın (166) reaksiyonu sulu ortamda gerçekleştirilmiştir. 5-Alkiliden veya 6-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinden birinin oluşması beklenirken literatür verilerinde de gözlendiği gibi 5,5'-izopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) (167) bileşiğinin oluştuğu anlaşılmıştır.



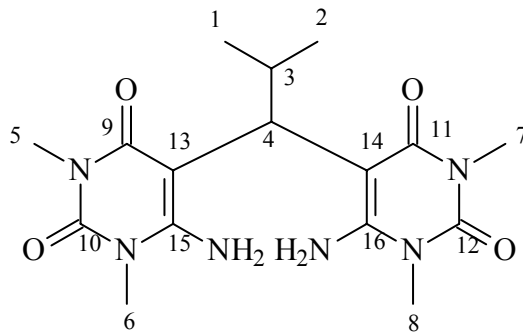
(Reaksiyon 5.11)

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) sudaki çözünürlüğünün düşük olması ve ancak sıcakta çözünmesi nedeniyle reaksiyon 90-100°C arasında 2-metilpropanalın damla damla katılması ile gerçekleştirilmiştir. Oluşan katı ürün süzülerek ayrılmış ve etanol ile yıkandıktan sonra kurutulan beyaz katı ürünün spektral yöntemlerle analizi yapılmıştır.

5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spekturumunda (Ek 23); 3416 cm^{-1} ile 3329 cm^{-1} ' de H-bağı yapmamış N-H gerilmelerine ve 3167 cm^{-1} ve 3101 cm^{-1} ' de H-bağı yapmış N-H gerilmelerine ait pikler yer almaktadır. Alifatik C-H gerilmeleri 2965 cm^{-1} ve 2866 cm^{-1} ' de gözlenirken, olefinik C=O gerilmelerine ait pikler 1698 cm^{-1} ve 1671 cm^{-1} ' de gözlenmektedir. Ayrıca N-H eğilmelerine ait pikler 1606 cm^{-1} ve 1581 cm^{-1} ' de, alifatik C-H eğilmesine ait pik 1496 cm^{-1} ' de, N-CH₃ grubunun N-C gerilmesine ait pik 1379 cm^{-1} ' de ve C-NH₂ grubunun C-N gerilmesine ait pik 1220 cm^{-1} ' de bulunmaktadır.



^1H -NMR spektrumunda (Ek 24); H_a , H_b ve H_c protonlarına ait pikler sırasıyla, 0,85 ppm’ de ikili pik, 0,88 ppm’ de ikili pik ve 3,18 ppm’ de çoklu pik şeklinde gözlenmektedir. Azot atomlarına bağlı CH_3 protonlarından H_f ve H_h 3,32 ppm, 3,35ppm’ de ve H_e ve H_g ise 3,43 ppm ve 3,44 ppm’ de tekli pikler şeklinde yer alırken, H_j ve H_k protonları 6,40 ppm ve 6,85 ppm’ de yer almaktadır. H_d protonu ise $J=11$ Hz ile ikiye yarılmış şekilde 3,71 ppm’ de bulunmaktadır.



(167)

^{13}C -NMR spektrumunda (Ek 25); C_1 ve C_2 karbonlarına ait pikler 22,2 ppm ve 23,8 ppm’ de ve C_3 ve C_4 karbonlarına ait pikler ise 25,6 ppm ve 40,89 ppm’ de gözlenmektedir. Azot atomlarına bağlı CH_3 gruplarının karbon atomları C_5 , C_6 , C_7 ve C_8 ’ ın pikleri 28,3 ppm, 28,8 ppm, 30,3 ppm ve 30,7 ppm’ de yer almaktadır. Karbonil gruplarına ait karbon atomlarının pikleri C_{10} ve C_{12} 153,4 ppm ve 155,3 ppm’ de, çift bağa konjuge C_9 ve C_{11} 163,4 ppm ve 164,5 ppm’ de, olefinik karbonlardan C_{13} ve C_{14} , 87,2 ppm ve 88,3 ppm’ de ve iki azot atomunun bağlı olan C_{15} ve C_{16} atomlarının pikleri ise 150,9 ppm ve 151,1 ppm’ de bulunmaktadır.

Yapılan GC-MS analizi (Ek 26) sonucunda ise kromatogramda gözlenen tek pikin kütle spektrumundaki M^+ (m/e 364) kütlelerinin, ürünün molekül kütlelerine (M^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$, m.k.= 364) karşılık geldiği tespit edilmiş ve molekül parçalanmalarına ait diğer kütlelerin de spektrumda yer aldığı ve yapıyı desteklediği gözlemlenmiştir.

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) 2-metilpropanal (166) ile sulu ortamda termal koşullardaki reaksiyonu sonucunda beklenen 5-alkiliden veya 6-alkiliden-6-

amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevleri yerine diurasil yapısındaki bileşiğin (167) meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar sırasında diurasil türevinin (167) ortamda oluşan 5-izobütiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-diona ikinci bir 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) Michael tipi katılma reaksiyonu sonucunda oluştuğu anlaşılmış ve bu durumunun önüne geçmek amacıyla deneylerin daha ılıman koşullarda yapılmasına karar verilmiştir. Oda sıcaklığında ve daha düşük sıcaklıklarda yapılan reaksiyonlarda; hem 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) sulu çözeltisi üzerine aldehit (166), hem de aldehitin (166) sudaki karışımı üzerine 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) sulu çözeltisi damla damla ilave edilmiş fakat her deneyde 5-alkiliden türevi yerine diurasil ürünün (167) meydana geldiği tespit edilmiştir. 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion: aldehit oranı değiştirilerek (1:1 ve 2:1) yapılan deneyler sonucunda da yine aynı ürün elde edilmiştir. Diurasil ürünün verimini arttırmak amacıyla deneyler yapıldığında 2:1 oranı kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda elde edilen ürün veriminin daha yüksek olmasından dolayı deneyler bu koşullarda gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla yapılan farklı deney koşulları ve elde edilen sonuçlar Çizelge 5.1’de verilmiştir. 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) 2-metilpropanal ile kondenzasyon reaksiyonunun farklı çözücüler içerisinde denenmesi de planlanmıştır. Fakat 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun (8) birçok organik çözücüde (benzen, toluen, etanol, metanol, kloroform, diklormetan, tetrahidrofuran) çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle yapılan deneylerde herhangi bir ürün oluşumu gözlenmemiştir.

Çizelge 5.1 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 2-metilpropanalın kondenzasyon reaksiyonu

Süre (saat)	Sıcaklık	Verim (%)
24	0 °C	57
16	o.s.	34
36	o.s.	86
4	80 °C	83
12	80 °C	98

2-Metilpropanal (166) ile yapılan çalışmalar sonucunda diurasil (167) yapısındaki bileşiğin 80°C’de ve 12 saatlik süre sonucunda % 98 verimle meydana geldiğinin anlaşılması üzerine, aynı reaksiyonun farklı aldehitlerle de denenmesine karar verilmiştir. Bunun üzerine 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile 2-sikloheksankarboksaldehitin (169) reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bir önceki reaksiyona benzer şekilde farklı koşullar denenmiş ve IR (Ek 27), ¹H-NMR (Ek 28) ve GC-MS (Ek 29) spektrumları incelendiğinde aynı sonuçla karşılaşılmıştır (Kullanılan koşullar ve elde edilen sonuçlar çizelde 5.2’ de verilmiştir).

Çizelge 5.2 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ile 2-sikloheksankarboksaldehitin kondenzasyon reaksiyonu

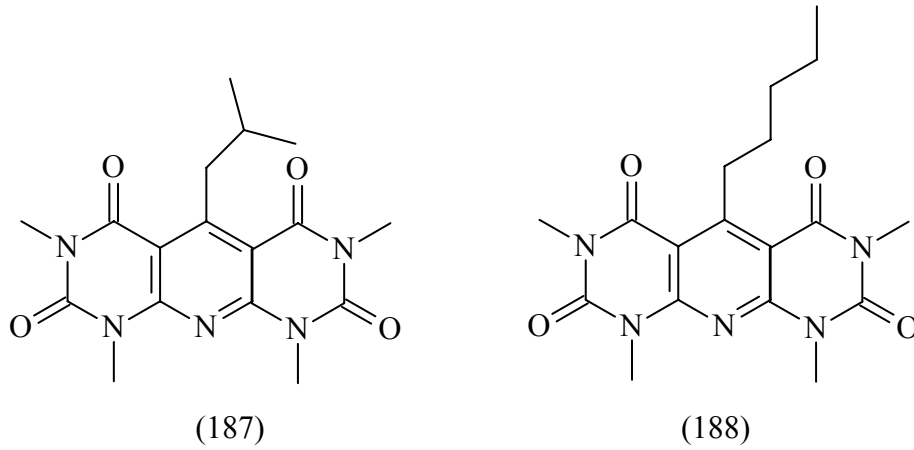
Süre (saat)	Sıcaklık	Verim (%)
24	0 °C	57
18	o.s.	53
72	o.s.	78
12	80 °C	89
8	100 °C	96

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (Ek 28) incelendiğinde; 0,8 ppm’ de H_a protonuna ait pik, 1,2 ppm’ de pik çokluğu şeklinde H_b, H_b’ ve H_c protonlarına ait pikler, 1,6 ppm’ de yine pik çokluğu şeklinde H_c’, H_d ve H_e protonlarına ait pikler ve 2,83 ppm’ de çoklu pik şeklinde H_f protonuna ait pik yer almaktadır. H_h, H_j, H_k ve H_l protonlarına ait pikler 3,32 ppm, 3,33 ppm, 3,42 ppm ve 3,43 ppm’ de gözlenirken, H_m ve H_n protonlarına ait pikler 6,4 ppm ve 6,8 ppm’ de gözlenmektedir. Ayrıca H_g protonuna ait pik J=10,8 Hz ile ikiye yarılmış şekilde 3,84 ppm’ de bulunmaktadır.

Yapılan GC-MS (Ek 29) analizi sonucunda ise kromatogramda gözlenen pikin kütle spektrumundaki M⁺ (m/e 364) kütlelerinin, ürünün molekül kütlesine karşılık geldiği tespit edilmiştir.

Bu çalışmalar ek olarak optimal koşullarda 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile 3-metilbütanal (170), 2-etilbütanal (172), bütanal (174) ve hekzanalın (176)

kondenzasyon reaksiyonları sulu ortamda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünlerin IR (Ek 30, Ek 33, Ek 36 ve Ek 39), ¹H-NMR (Ek 31, Ek 34, Ek 37 ve Ek 40) ve GC-MS (Ek 32, Ek 35, Ek 38 ve Ek 41) analiz sonuçları incelendiğinde, 2-metilpropanal (166) ve 2-sikloheksankarboksaldehitteki (168) gibi diurasil yapısındaki türevlerin meydana geldiği ve 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ürünlerin kararlı bir şekilde elde edilemediği tespit edilmiştir. 3-Metilbütanal (170) ve hekzanal (176) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin IR ve ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde bu bileşiklerin diurasil yapısında (171 ve 177) olduğu tespit edilmiştir. GC-MS analiz sonuçları incelendiğinde, GC-MS koşullarında (yaklaşık 230-270°C sıcaklık aralığında) halkalaşma sonucu üç halkalı pirimidin türevlerinin (187 ve 188) oluştuğu anlaşılmıştır.

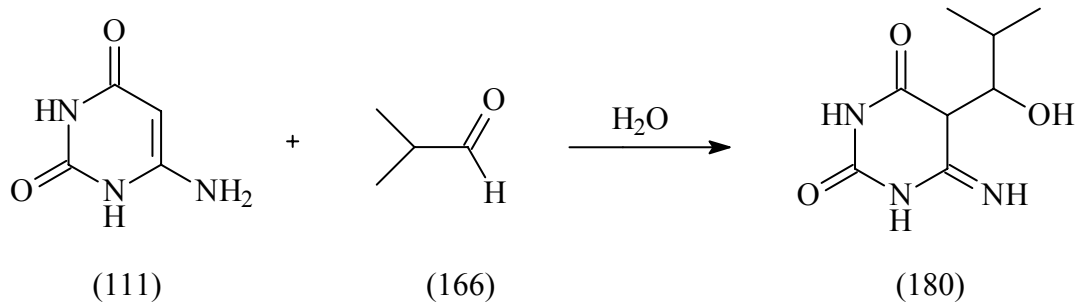


5.3.2 6-Aminopirimidin-2,4-dion ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonlarında hedeflenen 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin yerine alkilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) yapısındaki bileşiklerin elde edilmesi üzerine benzer çalışma 6-aminopirimidin-2,4-dion (111) ile de gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ilk olarak 6-aminopirimidin-2,4-dionun (111) çözünürlüğü araştırılmış ve sadece bazik ortamda çözündüğü tespit edilmiştir. Bunun üzerine NaOH ile tuzuna dönüştürülerek sulu ortamda çözünabilirliği sağlanan 6-aminopirimidin-2,4-dion (111) ile 2-metilpropanalin (166) reaksiyonu denenmiş ve

yapılan spektral analizler sonucunda ilginç bir şekilde 5-(1-hidroksi-2-metilpropil)-6-iminopirimidin-2,4-dion (180) bileşiğinin elde edildiği anlaşılmıştır. Reaksiyonda dehidratasyon basamağı gerçekleşmemiş ve hidroksimetil türevinin olduğu basamakta kalmıştır. Bunun üzerine farklı reaksiyon koşullarında çalışmalar yapılmış (Çizelge 5.3) fakat aynı ürün elde edilmiştir. Sentezlenen ürünün yapısal analizi IR ve ¹H-NMR teknikleri kullanılarak yapılırken, GC-MS analizi gerçekleştirildiğinde ise farklı kolon sıcaklıkları ve sürelerde denemeler yapılmasına rağmen ürünün kolondan çıkmadığı gözlenmiştir.

Elde edilen bileşiği alkiliden türevine dönüştürebilmek amacıyla nötral ve asidik ortamda yüksek sıcaklıklarda ısıtma işlemleri gerçekleştirilmiş fakat ürünün ilginç bir şekilde değişmeden kaldığı tespit edilmiştir.



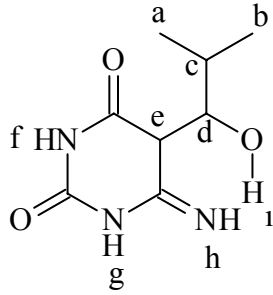
(Reaksiyon 5.12)

Çizelge 5.3 6-Aminoprimidin-2,4-dion ile 2-metilpropanalin kondenzasyon reaksiyonu

Süre (saat)	Sıcaklık	Verim (%)
14	o.s.	21
20	o.s.	25
96	o.s.	55
30	50 °C	95
14	100 °C	30

Bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde (Ek 42); 3435 cm⁻¹ ve 3333 cm⁻¹, de O-H ve N-H gerilmelerine ait piklerin, 3175 cm⁻¹ de H-bağı yapmış C=N-H gerilmesine ait pikin ve 3963 cm⁻¹ ve 2889 cm⁻¹ de alifatik C-H gerilmelerine ait piklerin yer aldığı tespit edilmiştir. C=O gerilmesine ait pikin 1704 cm⁻¹, de, C=N gerilmesine ait pikin 1635 cm⁻¹

^{17} de, C=N-H eğilmesine ait pikin 1600 cm^{-1} de ve alifatik C-H eğilme piklerinin 1459 cm^{-1} ve 1388 cm^{-1} de yer aldığı gözlenmiştir.



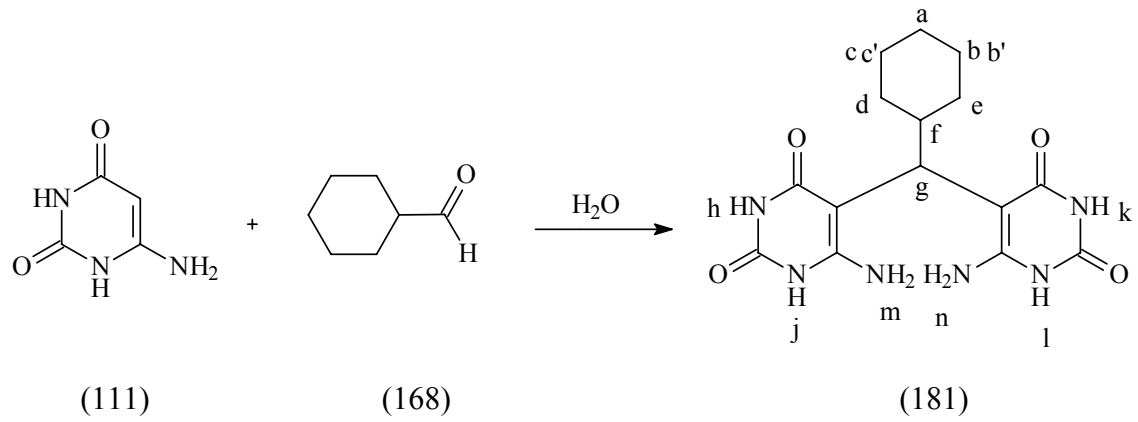
(180)

^1H -NMR spektrumunda ise (Ek 43); H_a ve H_b protonları ikili pik şeklinde 0,76 ppm ve 0,91 ppm' de yer alırken, H_c protonu 1,85 ppm' de çoklu pik şeklinde, H_d protonu 4,33 ppm' de ikilinin ikilisi şeklinde ve H_e protonu ise yine ikili pik olarak 5,19 ppm' de yer almaktadır. Ayrıca H_f ve H_g protonları 10,0 ppm ve 10,23 ppm' de ve H_h protonu H_i protonu ile H- bağı yapmış olarak 5,96 ppm' de gözlenmektedir. IR ve ^1H -NMR analiz sonuçları 5-(1-hidroksi-2-metilpropil)-6-iminopirimidin-2,4-dion yapısını desteklemektedir.

6-Aminopirimidin-2,4-dion (111) ile 2-metilpropanalin (166) reaksiyonu sonucunda diurasil yapısından farklı bir ürünün (180) elde edilmesi üzerine farklı bir aldehit ile de reaksiyonun benzer koşullarda denenmesine karar verilmiştir. Bunun üzerine 6-aminopirimidin-2,4-dion (11) ile sikloheksankarboksaldehitin (168) reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) da elde edilen sonuçla karşılaştırılmıştır. Farklı deney koşulları denenmiş ve sonuçlar Çizelge 5.4' de verilmiştir. Elde edilen ürün kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılmıştır (SiO_2 ; EtAc:MeOH - 10:1). Saflaştırma işlemleri sonucunda ürünün yapısal analizi IR ve ^1H -NMR teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Bu bileşiğin de GC-MS analizi gerçekleştirildiğinde bir öncekine benzer şekilde maddenin kolondan çıkmadığı gözlenmiştir.

Çizelge 5.4 6-Aminopirimidin-2,4-dion ile sikloheksankarboksaldehitin kondenzasyon reaksiyonu

Süre (saat)	Sıcaklık	Verim (%)
18	o.s.	21
15	50 °C	70
36	50 °C	87
36	100 °C	31



(Reaksiyon 5.13)

5,5'-Sikloheksilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion)un (181) IR spektrumu (Ek 44); 3346 cm^{-1} ve 3167 cm^{-1} de N-H gerilme pikleri, 2928 cm^{-1} ve 2851 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme pikleri, 1708 cm^{-1} de C=O gerilmesine ait pik, 1625 cm^{-1} ve 1600 cm^{-1} de N-H eğilme pikleri, 1525-1390 cm^{-1} arasında alifatik C-H eğilme pikleri ve 1255 cm^{-1} ve 1219 cm^{-1} de C-N gerilme pikleri yer almaktadır.

^1H -NMR spektrumunda ise (Ek 45); H_a protonuna ait pik 0,65 ppm' de çoklu pik şeklinde, H_b , $\text{H}_{b'}$ ve $\text{H}_{c'}$ protonlarına ait pikler pik çokluğu şeklinde 1,1 ppm' de ve H_c , H_d ve H_e protonlarına ait pikler yine pik çokluğu şeklinde 1,55 ppm' de gözlenmektedir. H_f protonu 2,71 ppm' de yer alırken, H_g protonu J=11 Hz ile ikiye yarılmış şekilde 3,45 ppm' de yer almaktadır. H_h , H_j , H_k ve H_l protonları ise 10,20 ppm, 10,16 ppm, 10,28 ppm ve 10,34 ppm' de ve H_m ve H_n protonları 6,45 ppm' de bulunmaktadır. Ayrıca

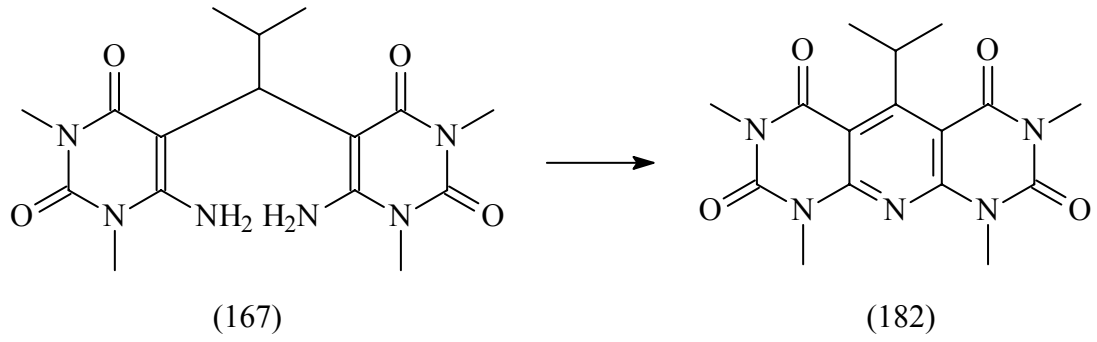
kolon kromatografisinde, maddenin kolona uygulanmasında çözücü olarak kullanılan DMF pikleri safsızlık olarak spektrumda gözlenmektedir.

5.3.3 5,5'-Alkilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion) türevlerinin halkalaşma reaksiyonları

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion (8) ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonlarında hedeflenen 5-alkiliden-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion türevlerinin yerine 5,5'-alkilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) yapısındaki bileşiklerin elde edilmesi üzerine, iki farklı yöntem kullanılarak bu bileşiklerin halkalaşma reaksiyonları araştırılmıştır.

Birinci yöntemde 5,5'-alkilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion) bileşiği değişik çözücülerde (DMSO, CHCl₃, DMA, DMF ve sülfolon) farklı sıcaklıklarda (150 -250° C) nötral ve asidik (HCl, H₂SO₄ ve CH₃COOH) ortamda karıştırılarak ısıtılmıştır. Reaksiyonlar sonucunda genel organik çözücülerde çözünmeyen katı bir madde elde edilmiştir. Bu nedenle, bileşiğin IR analizi dışında yapı analiz yapılamamış ve halkalaşmanın gerçekleşip gerçekleşmediği anlaşılamamıştır. Bu yönetime alternatif olarak mikrodalga ısıtma işleminin kullanıldığı ikinci bir yöntem denenmiştir. Bu deneylerin sonucu elde edilen maddelerin çözünür özellikte olmaları nedeniyle uygun yöntemlerle saflaştırılmışlardır. Elde edilen saf ürünlerin spektral analizleri IR, ¹H-NMR ve GC-MS teknikleri kullanılarak yapılmış ve sonuçlar aşağıda verilmiştir.

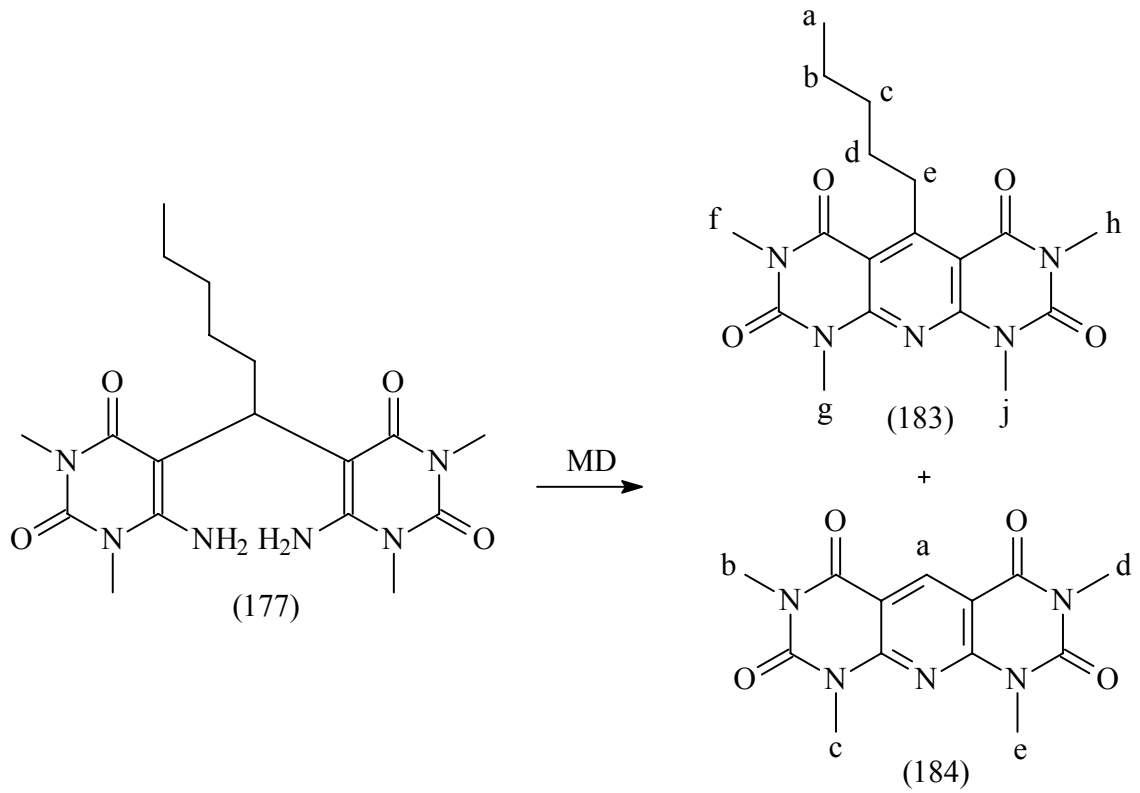
5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (167) halkalaşma reaksiyonu değişik çözücülerde (4 mL) (DMSO, DMA ve sülfolon) ve asetik asit varlığında gerçekleştirilmiş ve elde edilen ham ürünün yapısı IR ve GC-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır.



(Reaksiyon 5.14)

Elde edilen ürünün IR spektrumunda (Ek 46); 2960 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilmesi (zayıf), 1713 cm^{-1} ve 1654 cm^{-1} 'de C=O gerilmeleri, 1608 cm^{-1} ve 1590 cm^{-1} 'de C=C gerilmeleri yer almaktadır. Alifatik C-H eğilmesi 1423 cm^{-1} ve 1377 cm^{-1} 'de ve N-C gerilmeleri 1296-1255 cm^{-1} 'de bulunmaktadır. GC-MS analizi (Ek 47) sonucunda ise kromatogramda gözlenen tek pikin kütle spektrumundaki M^+ (m/e 345) kütlelerinin, ürünün molekül kütlelerine (M^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$, m.k.= 345) karşılık geldiği tespit edilmiştir. IR ve GC-MS analizi sonucunda elde edilen veriler üç halkalı pirimidin türevinin oluştuğunu desteklemektedir. Diğer taraftan ürünün saflaştırma işlemlerinin devam etmesi nedeniyle henüz yapı analizi tamamlanamamış ve ^1H -NMR spektrumu alınamamıştır.

Halkalaşma reaksiyonunun gerçekleştiğinin anlaşılması üzerine, 5,5'-pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)'un (177) halkalaşma reaksiyonu mikrodalga ısıtma kullanılarak yapılmıştır. 5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)'un (177) halkalaşma reaksiyonu aynı koşullarda asetik asit ile DMSO, DMA ve sülfolon ortamında gerçekleştirilmiş ve tüm reaksiyonlar sonucunda aynı ürün elde edilmiştir. Yapılan karşılaştırmalar da en iyi sonuçların DMSO ile 200°C'de 20 dakikada gerçekleştirilen reaksiyonlarda alındığı tespit edilmiştir. Ham ürün etanolden kristallendirilmiş, etanolde sıcakta çözünen ve çözünmeyen kısım olmak üzere iki farklı madde ayrılmıştır. Elde edilen bu ürünlerin (183 ve 184 nolu bileşikler) yapıları IR, ^1H -NMR ve GC-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.



(Reaksiyon 5.15)

1,3,7,9-Tetrametil-5-(izopopil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun (183) IR spektrumunda (Ek 48); 2971 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilmesi, 1739 cm^{-1} ve 1674 cm^{-1} ' de C=O gerilmeleri ve 1610 cm^{-1} ve 1569 cm^{-1} ' de C=C gerilmeleri yer almaktadır. Ayrıca alifatik C-H eğilmesi 1424 cm^{-1} ' de ve N-C gerilmesi 1377 cm^{-1} ' de bulunmaktadır. Çıkış maddesinde 3399 cm^{-1} , 3116 cm^{-1} ve 3064 cm^{-1} 'de gözlenen NH_2 piklerinin kaybolduğu da gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda (Ek 49); 0,94 ppm' de üçlü pik şeklinde H_a protonu, 1,42 ppm ve 1,60 ppm' de sırası ile çoklu pik şeklinde H_b ve H_d protonları yer alırken, 3,47 ppm' de H_g ve H_j , 3,72 ppm' de H_f ve H_h ve 3,98 ppm' de H_e protonları yer almaktadır.

Kütle spektrumunda (Ek 50) bileşiğin molekül kütesine (M^+ , $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$, m.k.= 373) karşılık gelen molekül iyon piki (m/e 373) spektrumda gözlenmektedir. Ayrıca,

molekölün parçalanması ile oluşan iyonların külelerine karşılık gelen piklerde spektrumda gözlenmektedir.

1,3,7,9-Tetrametilpirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun (184) ¹H-NMR spektrumunda (Ek 51); 3,48 ppm' de H_c ve H_e protonları, 3,73 ppm' de H_b ve H_d protonları ve 9,14 ppm' de H_a protonu yer almaktadır. Ayrıca kütle spektrumunda (Ek 53) bileşiğin molekül kütlelerine (M⁺, C₁₃H₁₃N₅O₄, m.k.= 303) karşılık gelen molekül iyon piki (m/e 303) spektrumda yer almaktadır.

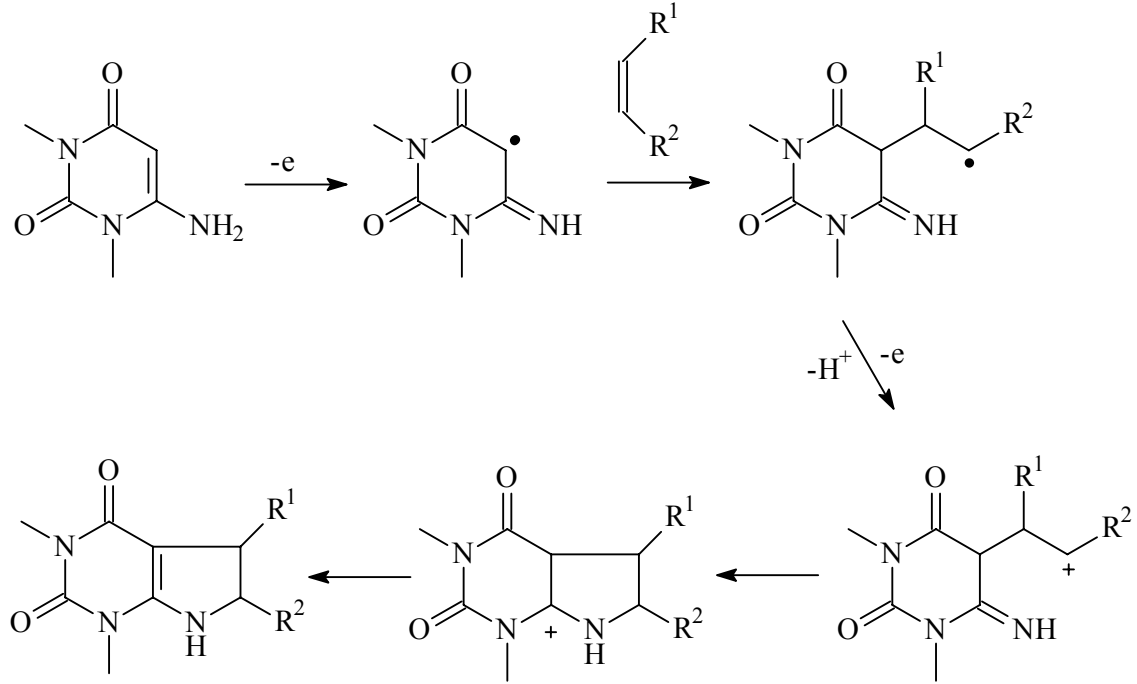
Sonuç olarak 5,5'-pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un (177) halkalaşma reaksiyonu sonucu hedef ürünün (183) olduğu, yanı sıra reaksiyon koşullarında alkil zincirinin kopması ile (184) nolu bileşiğin de olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca 5,5'-izopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)'un (167) benzer şartlardaki halkalaşma reaksiyonu olduğu görülmüştür. Tez çalışması süresinde çalışmalar henüz tamamlanamamış olup, halkalaşma reaksiyonunun mikrodalga ısıtma koşullarında gerçekleştirilmesine devam edilmektedir.

5.4 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Pirolo[2,3-d]pirimidin Türevlerinin Sentezinin Araştırılması

1,3-Dikarbonil bileşiklerinin uygun yükseltgenme reaktifleri ile (CAN ve Mn(III)asetat gibi) alkenlerin varlığında furan türevlerini oluşturduğu çok iyi bilimektedir. Literatürde farklı furan ve furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezinde hem elektrokimyasal yükseltgenme, hem de kimyasal yükseltgenme yöntemleri mevcut iken pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinde bu yöntemler kullanılmamıştır. Tez çalışmasında pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezine alternatif bir yöntem olması düşüncesiyle, pirimidinlerin uygun şartlarda yükseltgenmesiyle oluşturulacak radikalik ara ürünlerin, alkenlerle eşleşme-halkalaşma reaksiyonlarıyla halkalı pirimidin türevlerinin sentezi de araştırılmıştır. Reaksiyonun hipotetik olarak önerilen aşağıdaki mekanizma (Reaksiyon 5.16) üzerinden gerçekleşebileceği düşünülmektedir.

Bu amaçla önce çıkış maddeleri olarak kullanılacak 6-amino-1,3-dimetilpiriidin-2,4-dion ile sikloheksen ve stirenin dönüşümlü voltametri yöntemiyle elektrokimyasal

yükseltgenme davranışları farklı sistemlerde incelenmiştir. Burdan elde edilen veriler ışığında, çalışmanın ikinci aşamasında bu bileşkerin sabit potansiyel elektroliz yöntemi ile elektrokimyasal halkalaşma reaksiyonları denenmiştir. Hedef ürünlerin elektrokimyasal yükseltgenmeyle elde edilmesinde karşılaşılan güçlükler nedeniyle kimyasal yükseltgenme ile de pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezi için denemeler yapılmıştır.



(Reaksiyon 5.16)

5.4.1 Elektrokimyasal yükseltgeme ile pirolo[2,3-d]pirimidinlerin sentezinin araştırılması

Bu bölümde; 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun siklohekzen ve stiren varlığında elektrokimyasal yükseltgenmesi ile pirolo[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar verilmiştir. 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun MeCN' de çözünmemesi, bunun yerine DMF, CF₃COOH ve CH₃COOH' de çözünmesi üzerine 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion, siklohekzen ve stirenin dönüşümlü voltametri yöntemiyle elektrokimyasal yükseltgenme davranışı bu çözücü sistemlerinde incelenmiştir (Ek 53-61). CH₃COOH ve CF₃COOH çözücü sisteminde, destek elektroliti olarak trietilamin katılarak ortamda hazırlanan trietilamonyum asetat

ve trietilamonyum triflorasetat kullanılmıştır. Bu da destek elektrolitinin ortamda kolayca hazırlanmasından dolayı bir avantaj sağlamaktadır. Elde edilen voltamogramlar ekler bölümünde sırasıyla verilmiştir, ayrıca sonuçlar aşağıda Çizelge 5.5’de kısaca özetlenmiştir.

Çizelge 5.5 Dönüşümlü voltametri sonuçları

Madde	Çözücü-destek elektroliti sistemi	Potansiyel (V)
6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion	DMF / Bu ₄ NBF ₄	1,7
	CH ₃ COOH / CH ₃ COONe ₃	1,3
	CF ₃ COOH / CF ₃ COONe ₃	1,55
6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion + siklohekzen	DMF / Bu ₄ NBF ₄	1,5
	CH ₃ COOH / CH ₃ COONe ₃	1,45
	CF ₃ COOH / CF ₃ COONe ₃	1,2
6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion + stiren	DMF / Bu ₄ NBF ₄	1,5
	CH ₃ COOH / CH ₃ COONe ₃	1,5
	CF ₃ COOH / CF ₃ COONe ₃	1,6

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun tek başına ve siklohekzen veya stirenin varlığında farklı çözücü destek elektroliti sistemlerinde yaklaşık 1,5 V civarında elektrokimyasal yükseltgenme davranışı gösterdiği görülmektedir (Çizelge 5.5). Elde edilen voltamogramlarda yükseltgenmenin tersinmez olduğu ve bir ürün oluşumuna yol açtığı düşünülmüştür.

Dönüşümlü voltametri sonuçlarına göre 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun siklohekzen veya stiren varlığında sabit potansiyel elektrolizleri yapılmıştır. Bu amaçla kullanılan madde miktarına göre sistemden geçmesi gereken yük miktarı hesaplanmış ve yukarıda verilen farklı çözücü-destek elektroliti sistemlerine bağlı olarak bu bileşiklerin 1.15-1.8 V potansiyel aralığında sabit potansiyel elektroliz yöntemi uygulanarak elektrolizleri gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarda 0,3 g madde için yaklaşık 25 mL asit kullanılmasından dolayı reaksiyon sonrasındaki nötralleştirme işlemlerinde zorluklarla karşılaşmıştır. GC-MS analizleri

sonucunda kromotogramda hedef ürünün kütlesine rastlanmazken parçalanma ürünlerinin kütlelerine ait piklerin yer aldığı tespit edilmiştir. Bunun üzerine çözücü olarak DMF' nin kullanıldığı sistemlerde çalışmaya daha fazla zaman ayrılmıştır. Bu ortamda yapılan reaksiyonlar sonrasında, elde edilen ham ürünün GC-MS analizi yapıldığında, çok az da olsa kromotogramda hedef ürünün kütlesine ait pik gözlenmiştir. Tez çalışması süresince elde edilen deneyimlerden, elektrokimyasal yükseltgenme ile yapılan halkalaşma reaksiyonlarından pirol[2,3]pirimidinlerin sentezinin mümkün olabileceği anlaşılmış ve tez çalışması süresince tamamlanamayan bu çalışmanın farklı elektrot sistemleri üzerinde de durularak devam ettirilmesi planlanmıştır.

5.4.2 Seryum amonyum nitrat (CAN) kullanılarak pirol[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezinin araştırılması

6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion, siklohekzen ve stirenin sabit potansiyel elektroliz yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen elektrolizlerine paralel olarak yükseltgeme reaktifi olan CAN kullanılarak, kimyasal yükseltgenme ile halkalaşma reaksiyonunu inceleme amacıyla birkaç deneme yapılmıştır. CAN ile çıkış maddesinin oranları değiştirilerek (1:2 veya 1:3) farklı sürelerde (6-24 saat), MeCN' de 0°C' de birçok deneme yapılmıştır. Çıkış maddesi 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun MeCN' de tam olarak çözünmemesi, çok miktarda çözücü kullanılması ve çözünürlük probleminin dolayı buna alternatif bir çözücünün kullanılamaması deney şartlarını zorlaştırmıştır. Yapılan birkaç deneme sonrasında alınan GC-MS analizleri sonucunda hedef ürünün kütlesine ait pikin gözlenmemiş olması ve elektrokimyasal yöntemde daha olumlu sonuçlarla karşılaşılmış olması diğer yöntemi daha cazip kılmıştır. Bu nedenle bu yöntem üzerine fazla deney yapılmamasına karar verilmiştir.

KAYNAKLAR

- Azizian, J., Mohammadizadeh, M.R. 2006. Reactions of 6-Aminouracils: The First Simple, Fast and Highly Efficient Synthesis of bis(6-Aminopyrimidonyl)methanes (BAPMs) Using Thermal or Microwave-Assisted Solvent-Free Methods. *Synthetic Communications*, 36; 3631-3638.
- Bajetta1, E., Celio, L., Buzzoni, R., Ferrari, L., Marchiano, A., Martinetti, A., Longarini, R., Becerra, C., Ilardi, C., John, W. 2003. Phase II study of pemetrexed disodium (Alimta) administered with oral folic acid in patients with advanced gastric cancer. *Annals of Oncology*, 14; 1543-1548
- Bernier, J., Henichart, J., Warin, V., Trentesaux, C., Jardillier, J. 1985. 5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, 28; 497-502.
- Blicke, F.F., Godt, H.C. 1954. Reactions of 1,3-Dimethyl-5,6-diaminouracil. *Journal of the American Chemical Society*, 76; 2798-2800.
- Briggs, H.L., Orgias, E.F. 1970. Some cyclohexane and androstane-substituted pyrimidenes and pyrazoles. *J.Chem.Soc., Section C*;1885-1889.
- Cheng, S.C., Hoops, G.C. 1997. Synthesis of Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines thar are Structurally Related to Methylated Guanosines from tRNA and the Nucleoside Q analogs, PreQ. *Nucleoside&Nucleotides*, 16(4); 347-364.
- Cobo, J., Sanchez, A. 1998. Reactions of 6-aminopyrimidin-4(3H)-ones with Electron-Deficient Alkenyl Derivatives. Easy Preparation of Heterocyclic Analogues of Sangivamicine. *Tetrahedron*, 54; 5753-5762.
- Cope, A.C. 1937. Condensation Reactions. The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction. *Journal American Chem. Soc.*, 2327-2330.
- Cope, A.C., Hofmann, C.M. 1941. Condensation Reactions. Alkylidene Cyanoacetic and Malonic Esters. *Journal American Chem.Soc.*, 63; 3452-3456.
- Dabiri, M., Arvin-Nezhad, H., Khavasi, H.R., Bazgir, A. 2007. A novel and efficient synthesis of pyrimido[4,5-d:6,5-d]dipyrimidine-2,4,6,8-terone derivatives. *Tetrahedron*, 63; 1770-1774.
- Devi, I., Bhuyan, P.J. 2005. An expedient method for the synthesis of 6-substituted uracils under microwave irradiation in a solvent-free medium. *Tetrahedron Letters*, 46; 5727-5729.
- Eli Lilly and Company. 2004. Indianapolis, USA.
- Engels, W.J., Parsch, U. 2000. pH-independent triple –helix formation with 6-oxocytidine as cytidine analogue. *Chem.Europ.J.*, 6 (13); 2409-2424.
- Etson R.S., Mattson, R.J. 1979. Synthesis of Substituted Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones. *J.Heterocyclic Chemistry*, 16; 929-933.
- Ferroud, D., Genet, J.P. 1984. Allylic Alkylations Catalyzed By The Couple Palladium Complexes-Alumina. *Tetrahedron Letters*, 25 (39); 4372-4382.
- Fieser, L.F., Fieser, M. 2000. Reagents for organic synthesis, Wiley, 967.
- Gangjee, A. Mandavali, F. 1995. Novel 2,4-Diamnino-5-Substituted- pyrrolo-[2,3-d]pyrimidines as Classical and Nonclassical Antifolate Inhibitors of Dihydrofolate Reductases. *J.Med.Chem.*, 38; 2158-2165.

- Gangjee, A. Mavandadi, F. 1996. 2-amino-4-oxo-5-substituted-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Nonclassical Antifolate Inhibitors of Thymidylate synthase. *Journal Med. Chem.*, 39; 4563-4568.
- Gupta, P.K., Nassiri, M.R. 1989. Synthesis, Cytotoxicity and Antiviral Activity of Certain 7-[(2-hydroxyethoxy)methyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidine Nucleosides Related to Toyacamycin and Sangivamycin. *J.Med.Chem.*, 32; 1420-1425.
- Güllü, M., Uzun, S., 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.
- Hein, R.W., Astle, J.M. 1961. Ion-exchange resin catalysis of the Knoevenagel condensation of ketones. *Journal of Organic Chemistry*, 26; 4874-4878.
- Hepner, B., Frenkenberg, S. 1932. Untersuchungen über N-N'-substituierte pyrimidin und purin derivate. *Helvetica Chem. Acta.*, 15; 350-356.
- Ishikawa, I., Khachatryan, V.E. 1992. Syntheses of 7-Alkyl-1,3,6-trimethylpyrrolo[2,3-d]pyrimidines and 4-alkylamino-2,5-dimethyl-2-dihydrofuro[3,2-e]pyrimidines. *Chem.Pharm.Bull.*, 40(4); 846-850.
- Itoh, T., Imini, T., Ogura, H. 1985. A Simple synthesis of 1,3-dialkylpyrido[2,3-d]pyrimidines. *Chem.Pharm.Bull.*, 33 (4); 1375-1379.
- Itoh, T., Ishikawa, I. 1989. Improved Procedures for the Syntheses of Pyrido- and Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines, and Ribosides Thereof. *Chem.Pharm.Bull.*, 37 (12); 3184-3190.
- Jorgensen, A., Pedersen, E.B. 1985. Synthesis of N-Aryl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amines. *J.Heterocyclic Chemistry*, 22; 859-863.
- Kajikawa, S., Nishino, H., Kurosawa, K. 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.
- Kawahara, N., Nakajima, T., Itoh, T., Ogura, H. 1985. Simple Syntheses of 1,3-Dialkylpyrrolo- and Furopyrimidines. *Chem. Pharm. Bull.*, 33(11); 4740-4748.
- Kobayashi, K., Tanaka, H., Tnanaka, K., Yoneda, K., Morikawa, O., 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 Communications*, 30(23); 4277-4291.
- Knoevenagel, 1986. Ueber Eine Darstellungswesie des Benzylidenacetissigesters. *Chem.Ber.*, 29; 172-174.
- Kondo, Y., Watanabe, R. 1989. Condensed Heteroaromatic Ring Systems. Synthesis of Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine Derivatives. *Chem.Pharm.Bull.*, 37 (11); 2933-2936.
- Lam, B.L., Pridgen, L.N. 1986. An Acid-Catalized Hidroxyalkylation of Urasil: A Facile Synthesis of 5-(Arylhidroxyymethyl)uracils. *J. Org. Chem.*, 51; 2592-2594.
- Majumdar, K.C., Jana, N.K. 2001. Studies on Pyrimidines: Synthesis of Pyrimidine-Annulated Heterocycles from 5-Amino-6-cyclohex-2-enyl-1,3-dimetyl-uracil. *Monatshefte für Chemie*, 132; 633-638.
- Majumdar, K.C., Das, U., Kundu, U.K., Bandyopadhyay, A. 2001. Regioselective synthesis of pyrimidine annulated heterocycles from 6-(cyclohex-2-enyl)-1,3-dimethyl-5-hidroxyuracil. *Tetrahedron*, 57; 7003-7007.
- Majumdar, K.C., Samanta, S.K. 2002. Synthesis of Pyrimidine-Annulated Heterocycles: Regioselective Heterocyclization of 5-(Cyclohex-2-enyl)-1,3-dimethyl-6-hidroxyuracil. *Monatshefte für Chemie*, 133; 1187-1192.

- Mousseron, M., Winternitz, F. 1946. Recherches en serie alicyclique. Etude des reactions de deshalogenation. Bull.Soc.Chim.Fr.,604-610.
- Musaoğulları, E. 2003. Yüksek Lisans Tezi. A.Ü.F.F., 89 s., Ankara.
- Papesch, V., Schroeder, E.F. 1951. Synthesis of 1-Mono and 1,3-di-substituted 6-amino uracils. Diuretic activity. Journal of Organic Chemistry, 1879-1890.
- Perrin, D.D., Armego, W.L.F. 1980. Purificatin of Laboratory Chemicals.
- Pfleiderer, W., Sagi, F., Grözinger, L. 1966. Über die Umsetzungen von 4-Aminopyrimidinen mit Aldehyden. Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XX; 3530-3538.
- Prajapati, D., Sandhu, S. 1992. Bismuth(III)chloride as a new catalyst for Knoevenagel condensation in the absence of solvent. Chemistry Letters, 1945-1946.
- Quijano, M.L., Nogueras, M. 1989. Aminopyrimidines and derivatives. Synthesis, anticancer and antimicrobiological activities of 7-glycopyranosyl-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. Nucleosides & Nucleotides, 8 (8); 1519-1528.
- Sakamoto, T. Satoh, C., Kondo, Y. 1993. Condensed Heteroaromatic Ring Systems. Synthesis of Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines and Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. Chem.Pharm.Bull., 41(1); 81-86.
- Seel, F., Kratschmer, U. 1990. Synthesis and Properties of Conformationally Locked 1,3-Bisalkyl-7-deazaxanthine 2'-Deoxy-D-ribofururanosides. J. Heterocyclic Chem., 27; 479.
- Senda, S., Hirota, K. 1974. Pyrimidine derivatives and related compounds. Synthesis and pharmacological properties of 7-deazaxanthine derivatives. Chem.Pharm.Bull., 22 (7); 1459-1467.
- Shoemaker, L.K., Arora, U., Lima, R. 2004. 5-Fluorouracil-Induced Coronary Vasospasm. Cancer control, 11(1); 46-49
- Takahata, H., Nakajima, T., Nakano, M. 1985. Ketene-S,N-acetals as Synthetic Intermediates for Heterocycles Reaction of Ketene-S,N-acetals with Aryl Isocyanates. Chemical Pharmacy Bulletin, 33(10); 4299-4308.
- Taylor, A. 1978. Sodium and Potassium Carbonates. Efficient Strong Bases in Solid Liquid Two Phase Systems. Journal of Organic Chemistry, 43 (24); 4682-84.
- Taylor, C., Patel, H., Jun, J. 1995. A One Step Ring Transformation/Ring Annulation Approach to Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. A new Synthesis of the potent DHFR Inhibitor TNP-351. Journal of Organic Chemistry, 60, 6684-87.
- Türker, N., Örmən, B. 2006. Antiretroviral tedavi. Turkish Journal of Infection, 20(3); 207-217
- Vanallan, J.A. 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine. Organic Synthesis, 245-246.
- Wawzonek, S. 1976. Synthesis of Pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones. J. Org. Chem., 41(19); 3149-3151.
- West, R.A., Beauchamp, L. 1961. 2-Alkyl (aryl)- and 2,7-dimethyl-4-substituted Aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidines. Journal of Organic Chemistry, 3809-3812.
- West, R.A. 1961. 4-Hydroxypyrrolo[2,3-d]pyrimidine: Mannich Reaction. J.Org.Chem., 4951-61.
- Williams, D.M., Yakovlev, D.Y., Brown, D.M., 1997. The synthesis of a tricyclic pyrrolopyrimidine related to N⁶-hydroxyadenine. J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1; 1171-1178.
- Yoshida, J., Sakaguchi, K., Isoe, S. 1986. Oxidative [3+2] Cycloaddition of 1,3-diketone and olefin using electroorganic chemistry. Tetrahedron Letters, 27(50); 6075-6078.

- Yoshida, J., Sakaguchi, K., Ise, S. 1988. Oxidative [3+2] Cycloaddition of 1,3-diketone and olefin using electroorganic chemistry. *J. Org. Chem.*, 53; 2525-2533.
- Zhi, C., Long, Z., Gambino, J., Xu, W., Brown, N.C., Barnes, M., Butler, M., LaMarr, W., Wright, G.E. 2003. Synthesis of Substituted 6-Anilinouracils and Their Inhibition of DNA Polymerase III and Gram-Positive Bacterial Growth. *J. Med. Chem.*, 46; 2731-2739.

EKLER

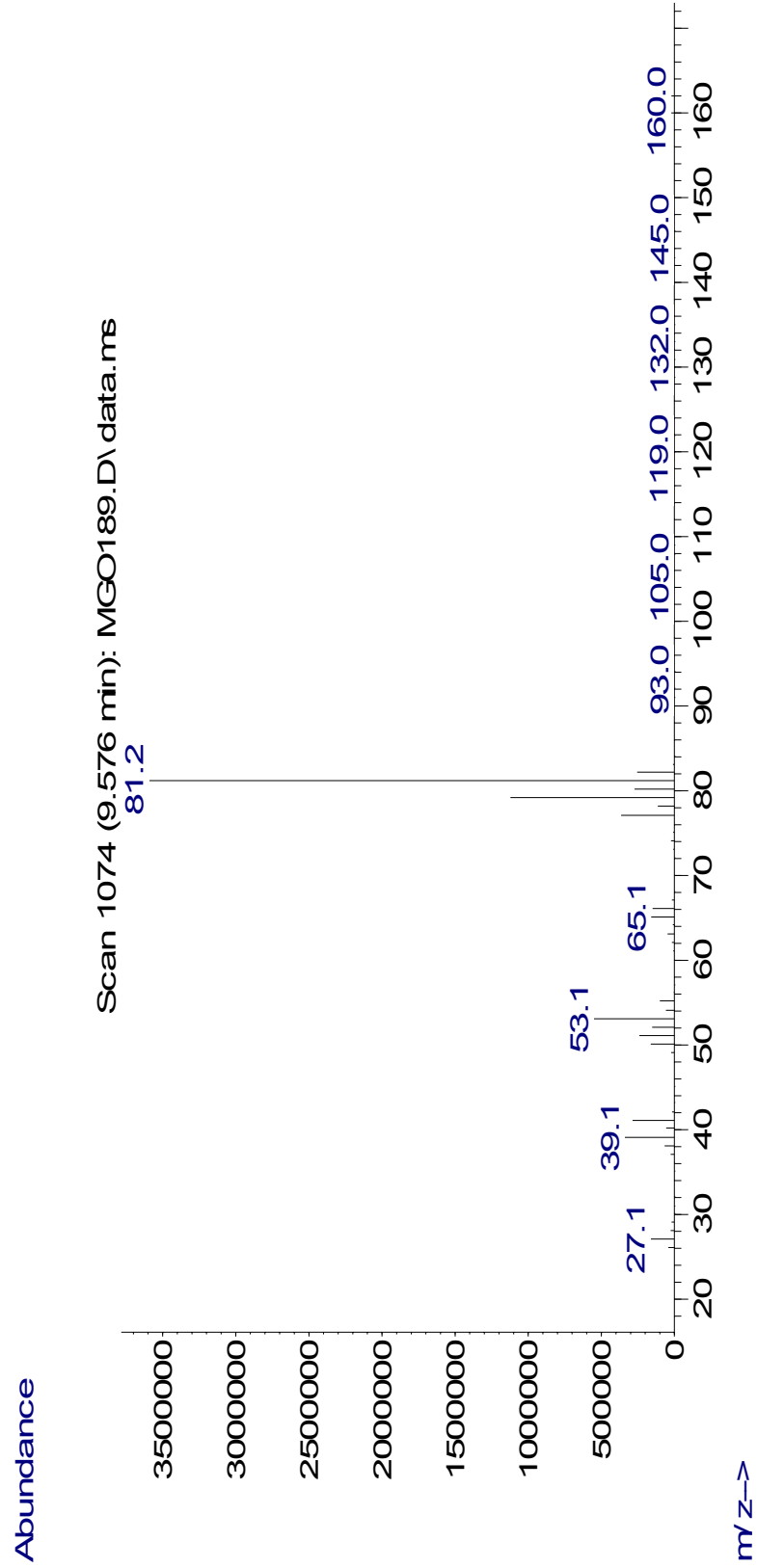
- Ek 1 3-Bromsiklohekzenin kütle spektrumu
- Ek 2 1,2-Dibromsiklohekzanın kütle spektrumu
- Ek 3 Etil 2-(siklohekz-2-enil)-2-siyanoasetatın kütle spektrumu
- Ek 4 Etil 2,2-di(siklohekz-2-enil)-2-siyanoasetatın kütle spektrumu
- Ek 5 Etil siklohekzilidensiyanoasetatın ¹H-NMR spektrumu
- Ek 6 Etil siklohekzilidensiyanoasetatın kütle spektrumu
- Ek 7 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun IR spektrumu
- Ek 8 5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun IR spektrumu
- Ek 9 5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun ¹H-NMR spektrumu
- Ek 10 5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu
- Ek 11 5-Allil-6-(allilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu
- Ek 12 5-Allil-6-(N,N'-diallilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu
- Ek 13 1,3-Dimetil-6-N'-(N,N-dimetilformamidinil)pirimidin-2,4-dionun ¹H-NMR spektrumu
- Ek 14 1,3-Dimetil-6-N'-(N,N-dimetilformamidinil)pirimidin-2,4-dionun ¹³C-NMR spektrumu
- Ek 15 1,3-Dimetil-6-N'-(N,N-dimetilformamidinil)pirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu
- Ek 16 6-Amino-5-(siklohekz-2-enil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun IR spektrumu
- Ek 17 6-Amino-5-(siklohekz-2-enil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun ¹H-NMR spektrumu
- Ek 18 6-Amino-5-(siklohekz-2-enil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu
- Ek 19 6-(Bromometil)-6,7-dihidro-1,3-dimetil-1*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-dionun
- Ek 20 6-(Bromometil)-6,7-dihidro-1,3-dimetil-1*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-dionun kütle spektrumu
- Ek 21 8-Bromo-5,6,7,8,8a,9-hekzahidro-1,3-dimetil-1*H*-pirimido[4,5-*b*]indol-2,4(3*H*,4*bH*)-dionun IR spektrumu
- Ek 22 8-Bromo-5,6,7,8,8a,9-hekzahidro-1,3-dimetil-1*H*-pirimido[4,5-*b*]indol-2,4(3*H*,4*bH*)-dionun kütle spektrumu
- Ek 23 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu

- Ek 24 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu
- Ek 25 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^{13}C -NMR spektrumu
- Ek 26 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu
- Ek 27 5,5'-Siklohekzilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu
- Ek 28 5,5'-Siklohekzilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu
- Ek 29 5,5'-Siklohekzilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu
- Ek 30 5,5'-İzobütilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu
- Ek 31 5,5'-İzobütilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu
- Ek 32 5,5'-İzobütilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu
- Ek 33 5,5'-(1-Etilpropil)metilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu
- Ek 34 5,5'-(1-Etilpropil)metilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu
- Ek 35 5,5'-(1-Etilpropil)metilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu
- Ek 36 5,5'-Propilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu
- Ek 37 5,5'-Propilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu
- Ek 38 5,5'-Propilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu
- Ek 39 5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu
- Ek 40 5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu
- Ek 41 5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu
- Ek 42 5-(1-Hidroksi-2-metilpropil)-6-iminopirimidin-2,4-dionun IR spektrumu
- Ek 43 5-(1-Hidroksi-2-metilpropil)-6-iminopirimidin-2,4-dionun ^1H -NMR spektrumu

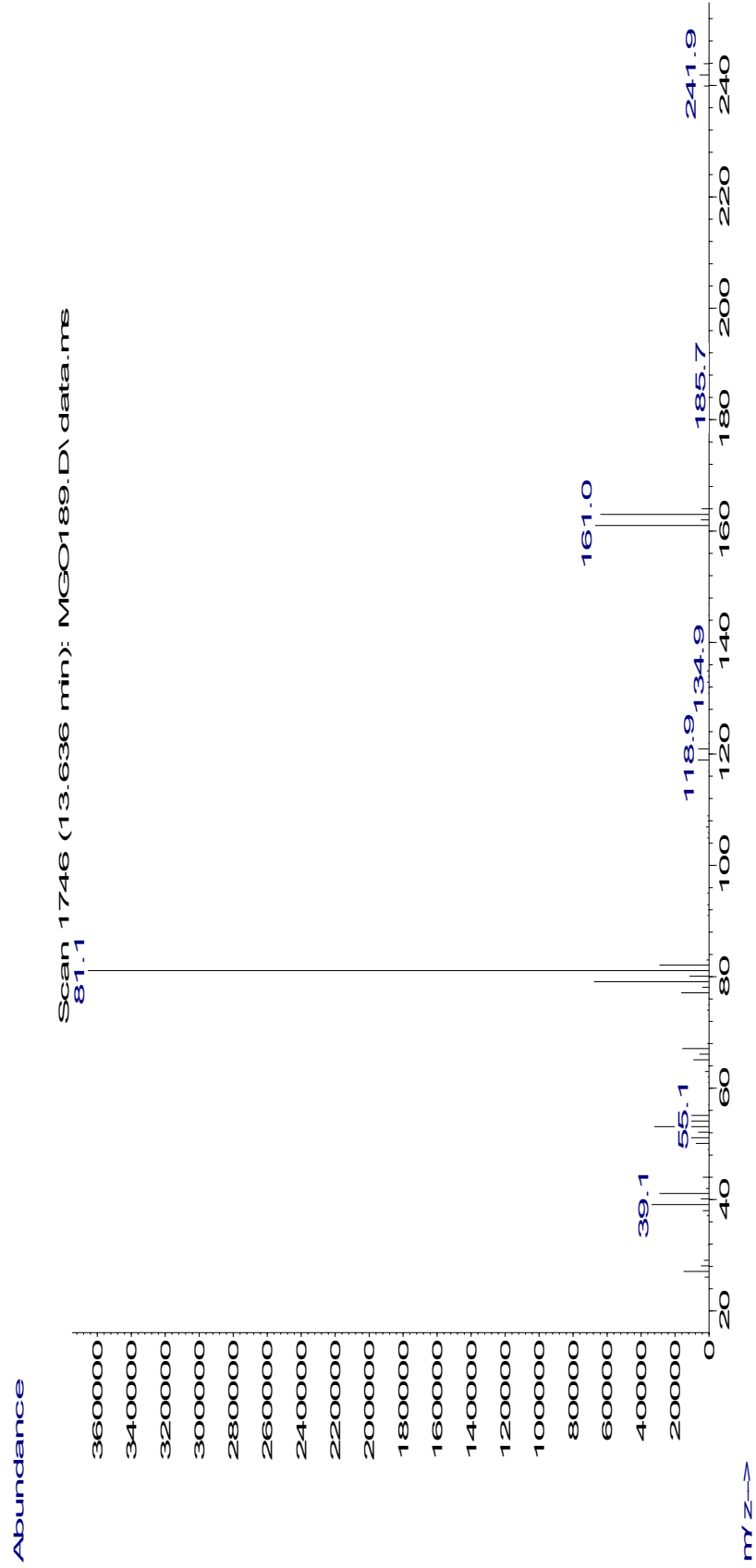
- Ek 44 5,5'-Sikloheksilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu
- Ek 45 5,5'-Sikloheksilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu
- Ek 46 1,3,7,9-Tetrametil-5-(izopopil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun IR spektrumu
- Ek 47 1,3,7,9-Tetrametil-5-(izopopil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun kütle spektrumu
- Ek 48 1,3,7,9-Tetrametil-5-(pentil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun IR spektrumu
- Ek 49 1,3,7,9-Tetrametil-5-(pentil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun ^1H -NMR spektrumu
- Ek 50 1,3,7,9-Tetrametil-5-(pentil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun kütle spektrumu
- Ek 51 1,3,7,9-Tetrametilpirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)tetraonun ^1H -NMR spektrumu
- Ek 52 1,3,7,9-Tetrametilpirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)tetraonun kütle spektrumu
- Ek 53 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun DMF / Bu_4NBF_4 sistemi içerisinde alınan voltamogramı
- Ek 54 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun CH_3COOH / $\text{CH}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı
- Ek 55 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun CF_3COOH / $\text{CF}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı
- Ek 56 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve siklohekzenin DMF / Bu_4NBF_4 sistemi içerisinde alınan voltamogramı
- Ek 57 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve siklohekzenin CH_3COOH / $\text{CH}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı
- Ek 58 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve siklohekzenin CF_3COOH / $\text{CF}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı
- Ek 59 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve stirenin DMF / Bu_4NBF_4 sistemi içerisinde alınan voltamogramı
- Ek 60 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve stirenin CH_3COOH / $\text{CH}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı

Ek 61 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve stirenin $\text{CF}_3\text{COOH} / \text{CF}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı

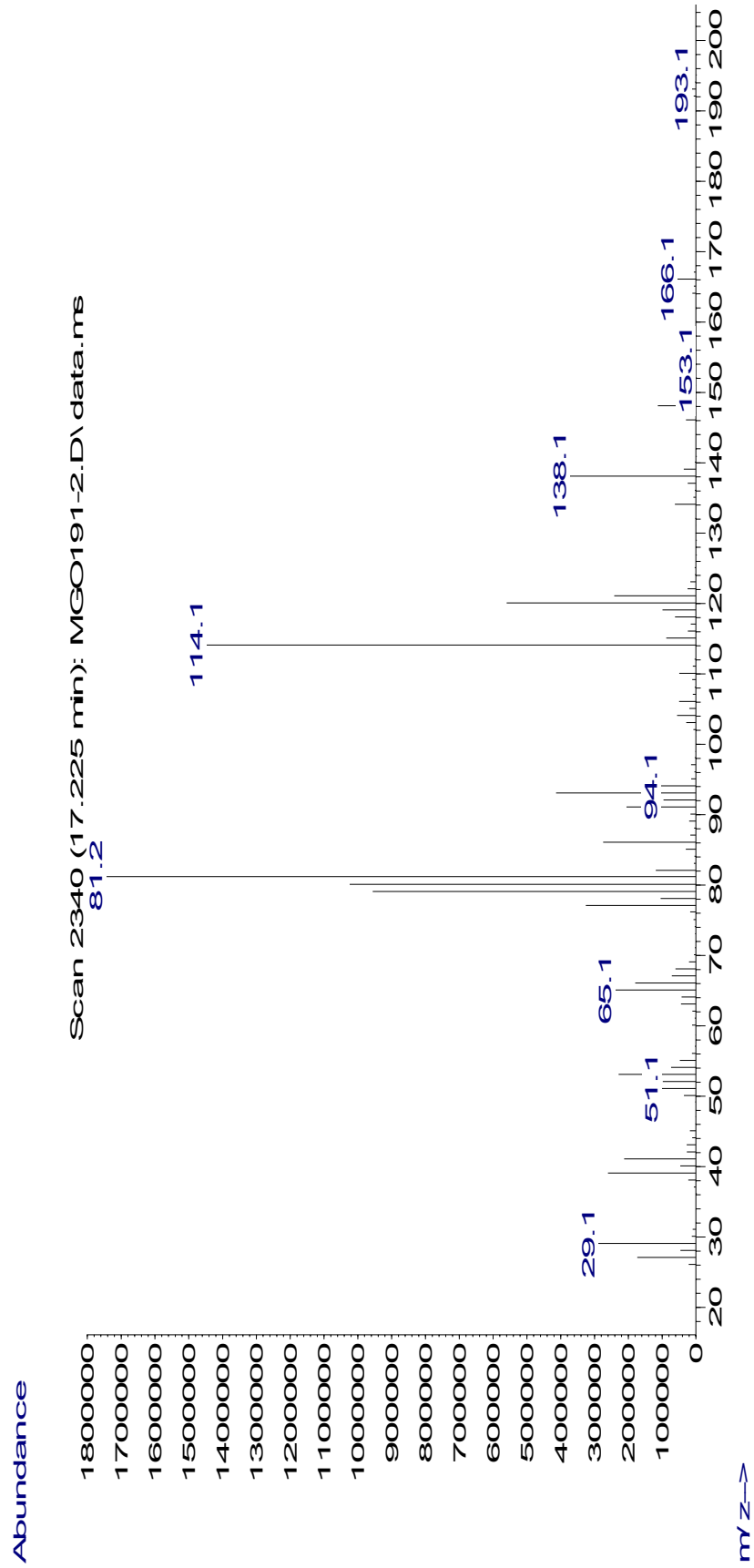
Ek 1 3-Bromsikloheksenin kütle spektrumu



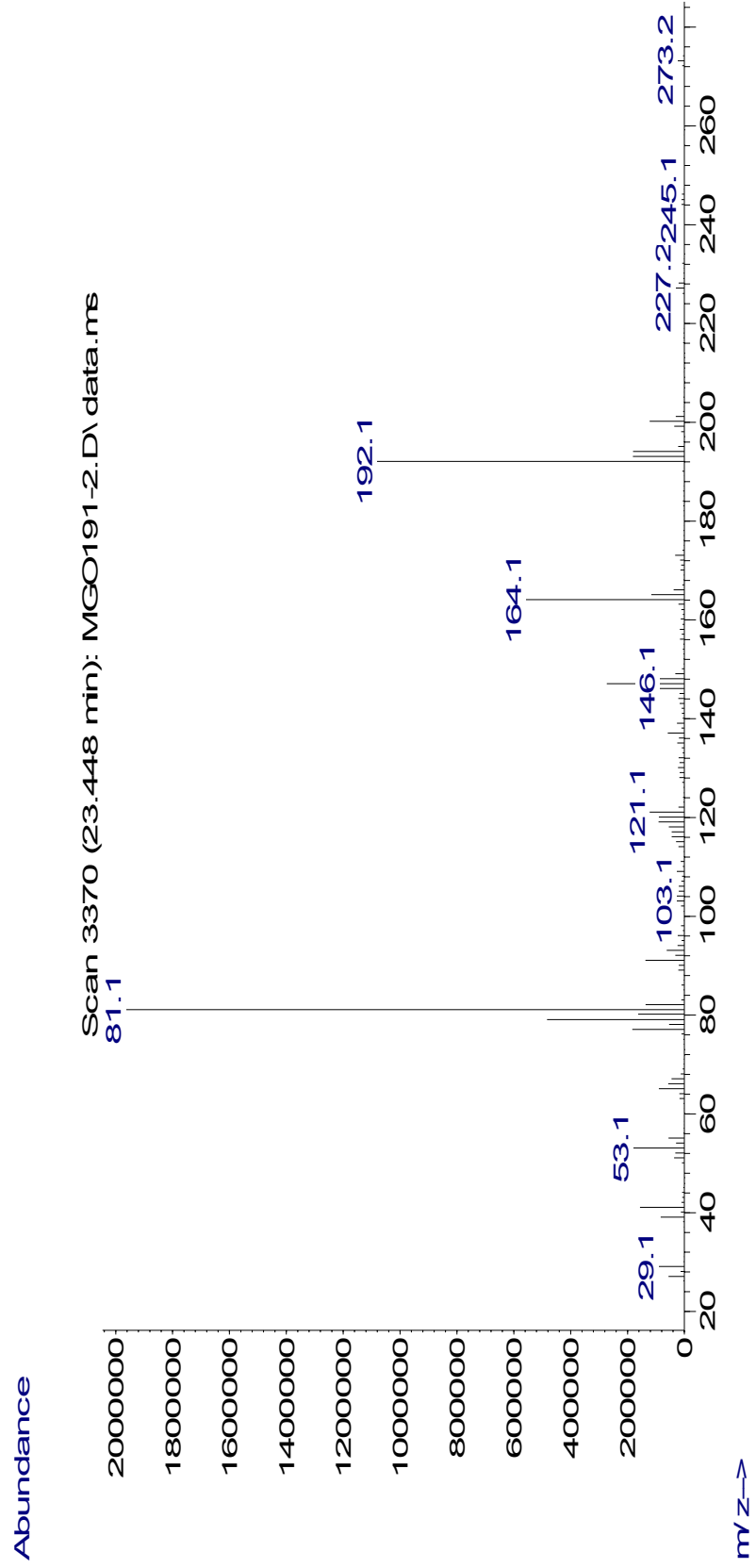
Ek 2 1,2-Dibromsikloheksanın kütle spektrumu



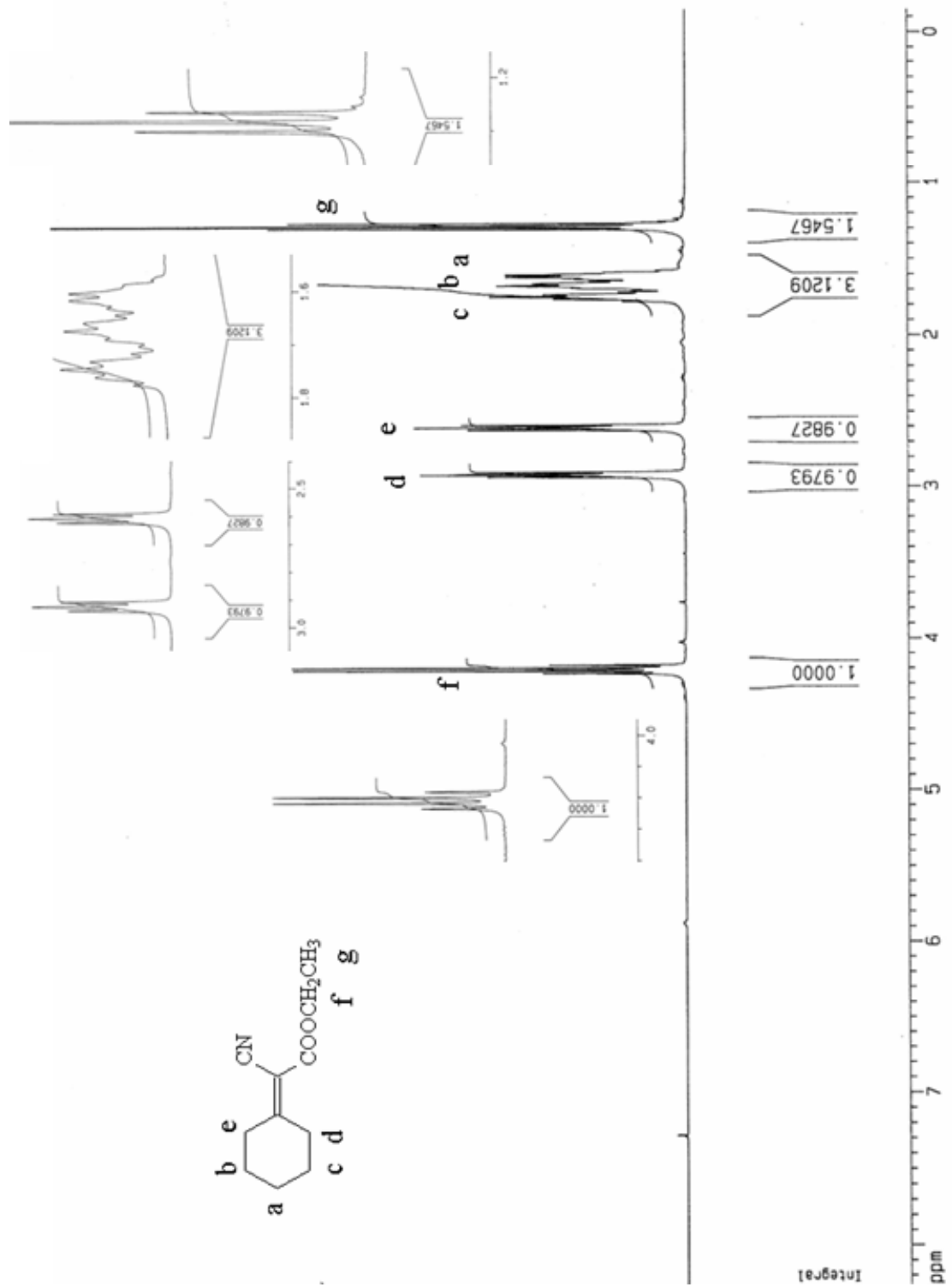
Ek 3 Etil 2-(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın kütle spektrumu



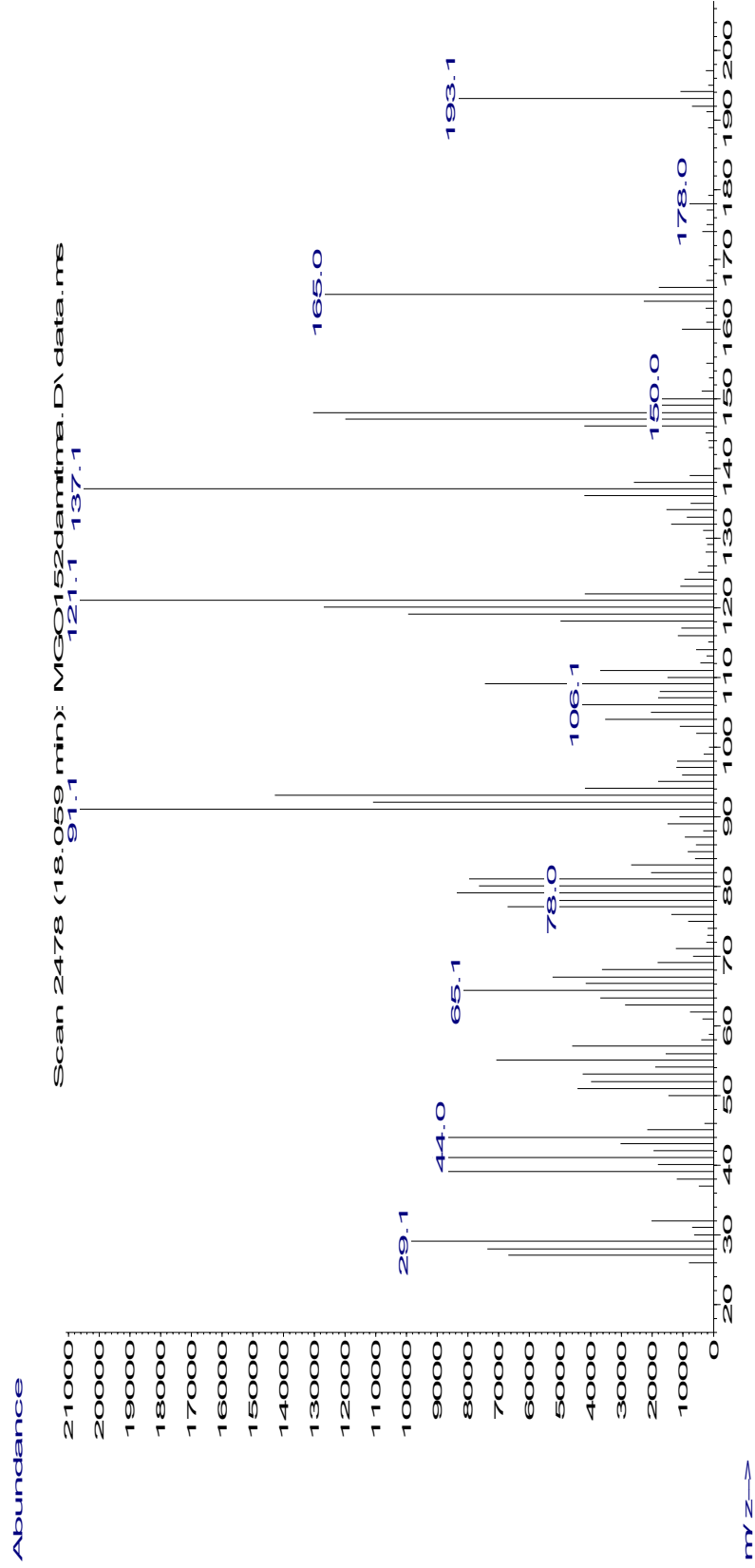
Ek 4 Etil 2,2-di(sikloheks-2-enil)-2-siyanoasetatın kütle spektrumu



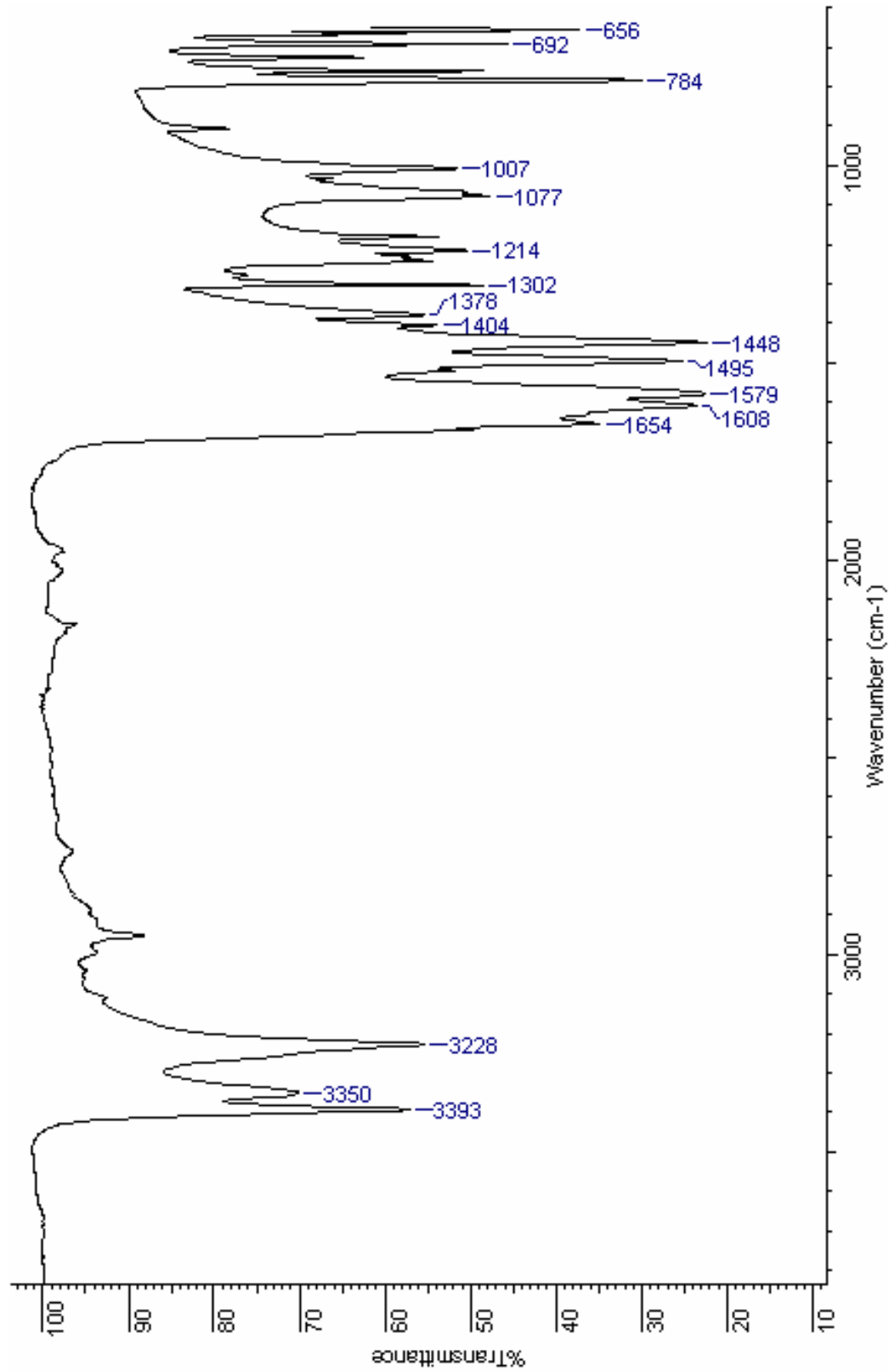
Ek 5 Etil siklohekzilidensiyanoasetatın ^1H -NMR spektrumu



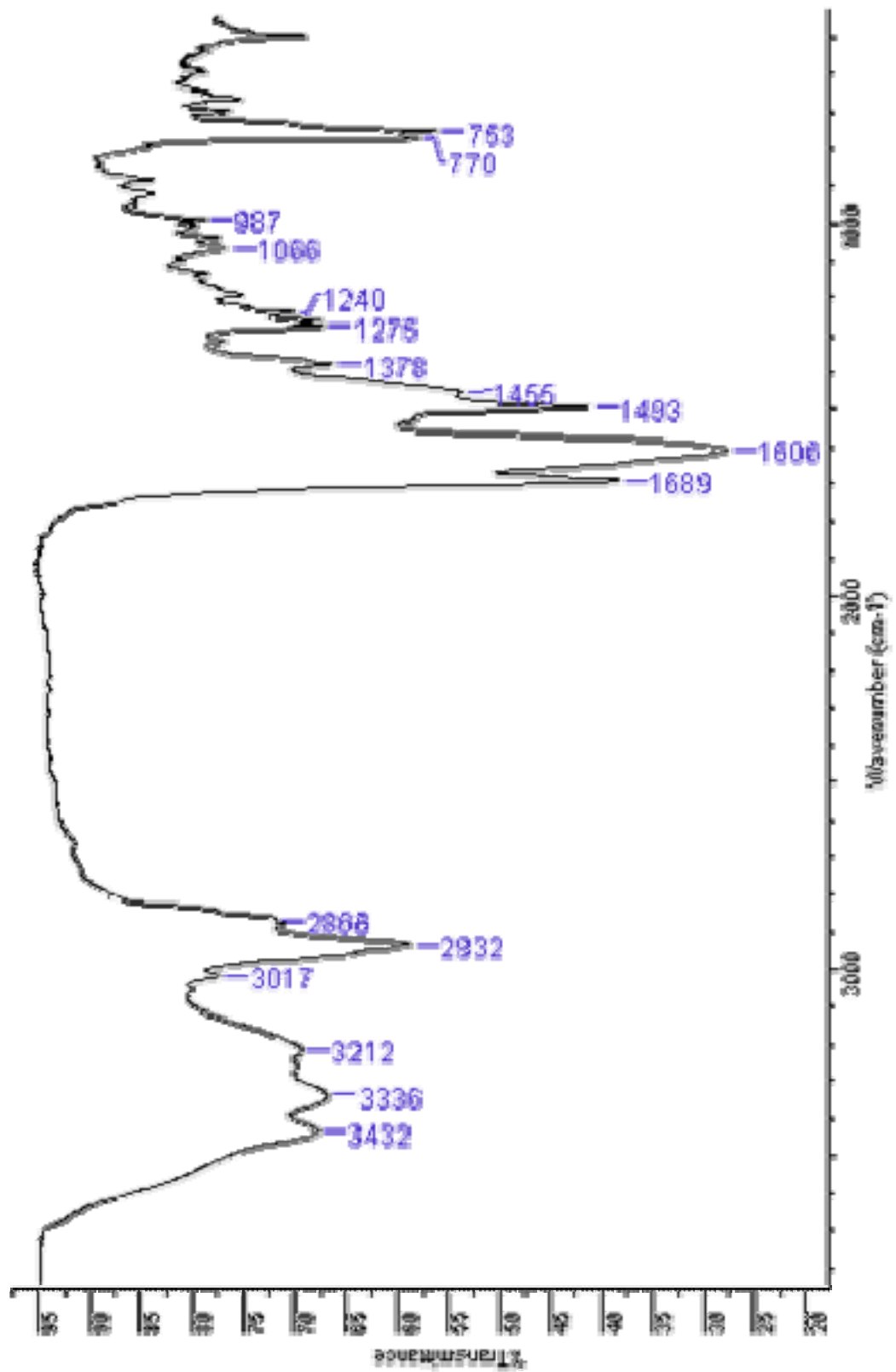
Ek 6 Etil sikloheksilidensiyanoasetatın kütle spektrumu



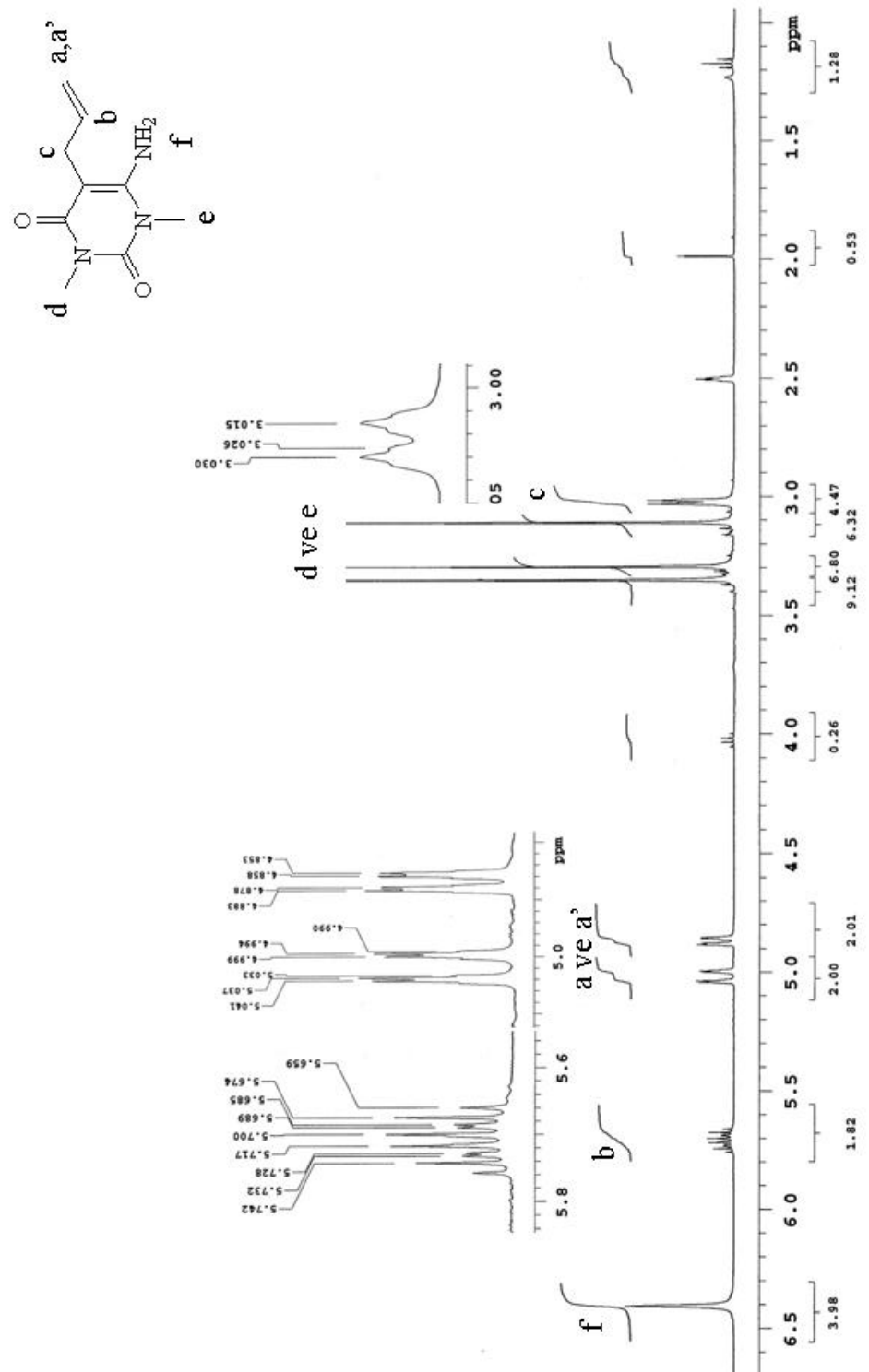
Ek 7 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun IR spektrumu



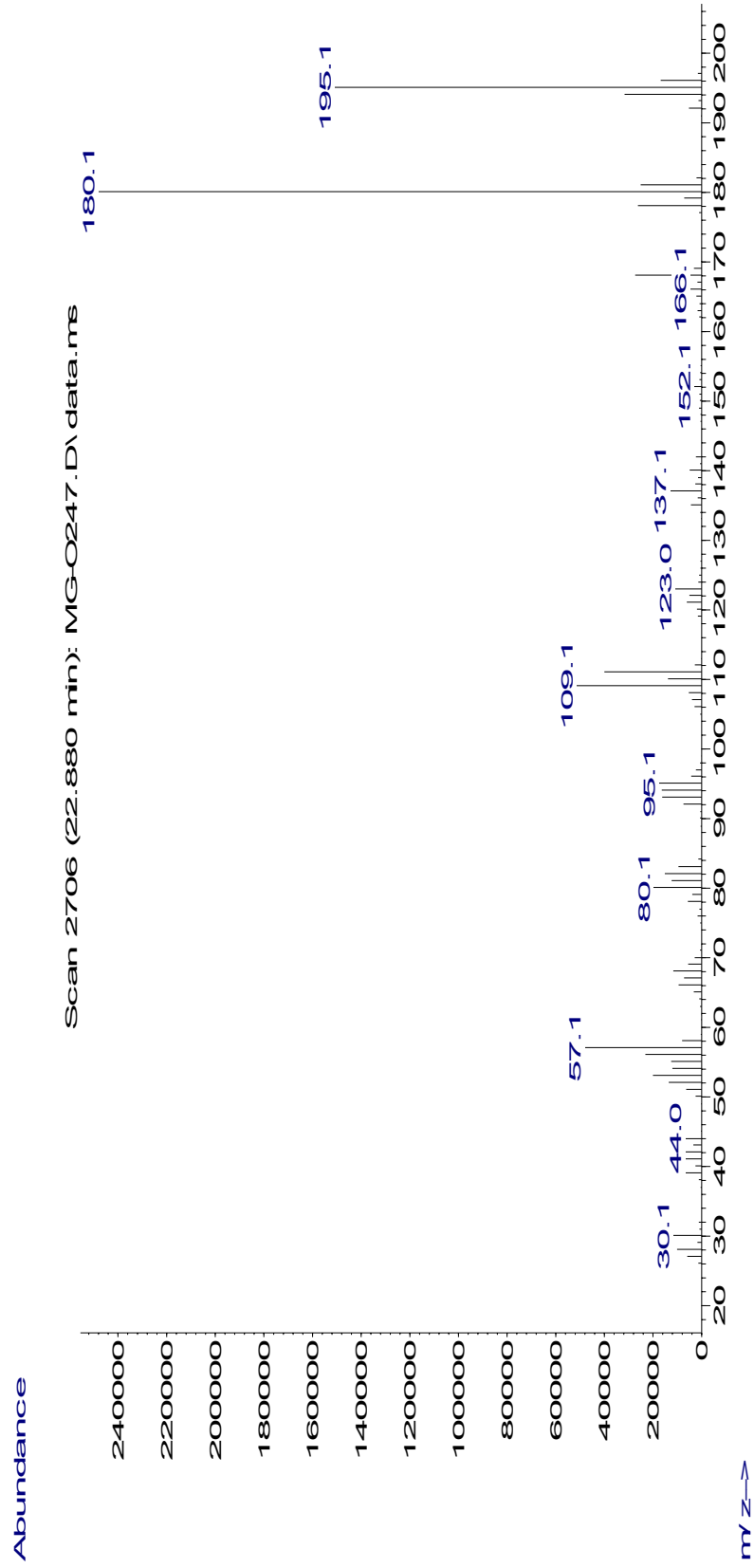
Ek 8 5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun IR spektrumu



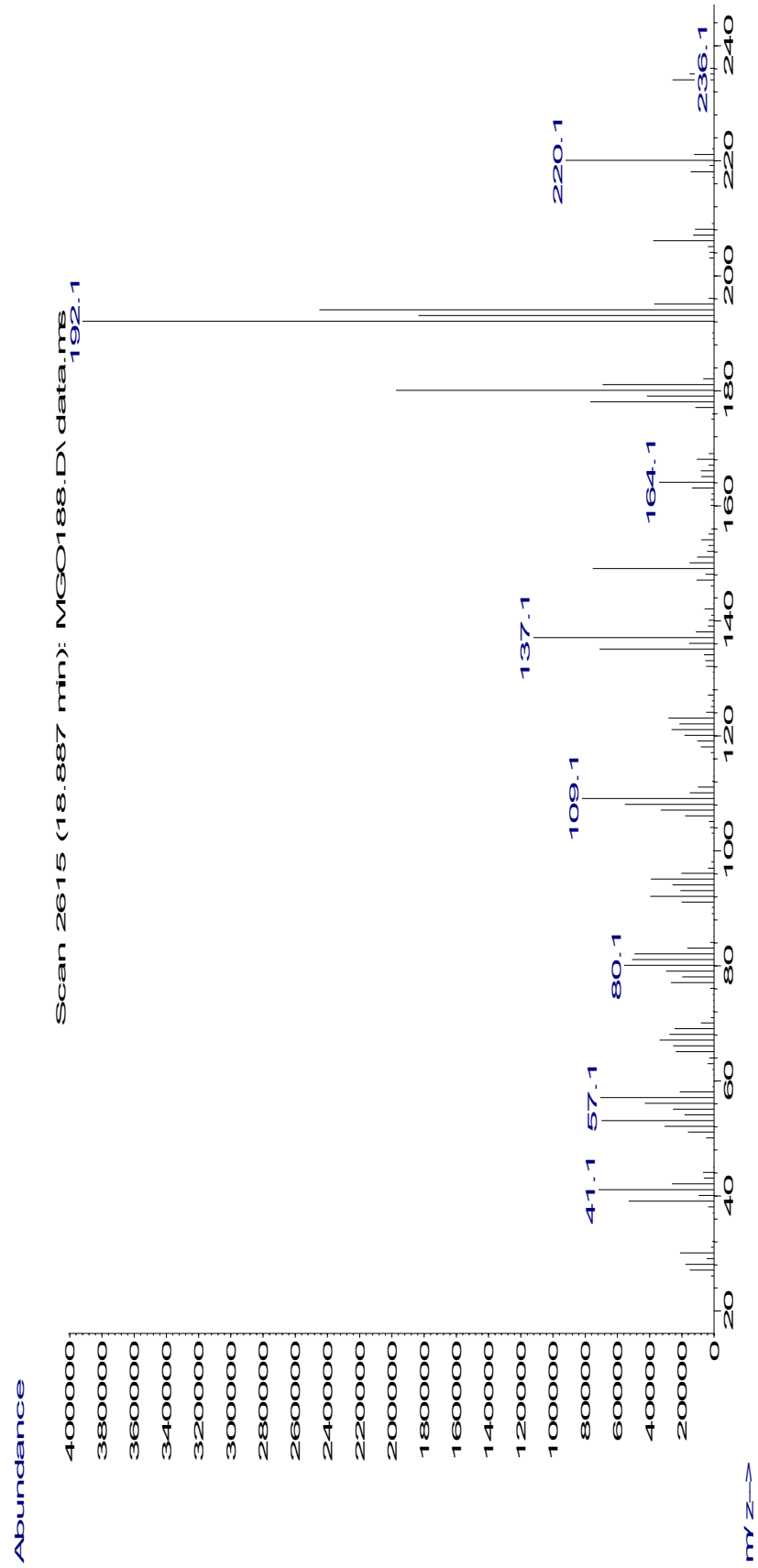
Ek 9 5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun ^1H -NMR spektrumu



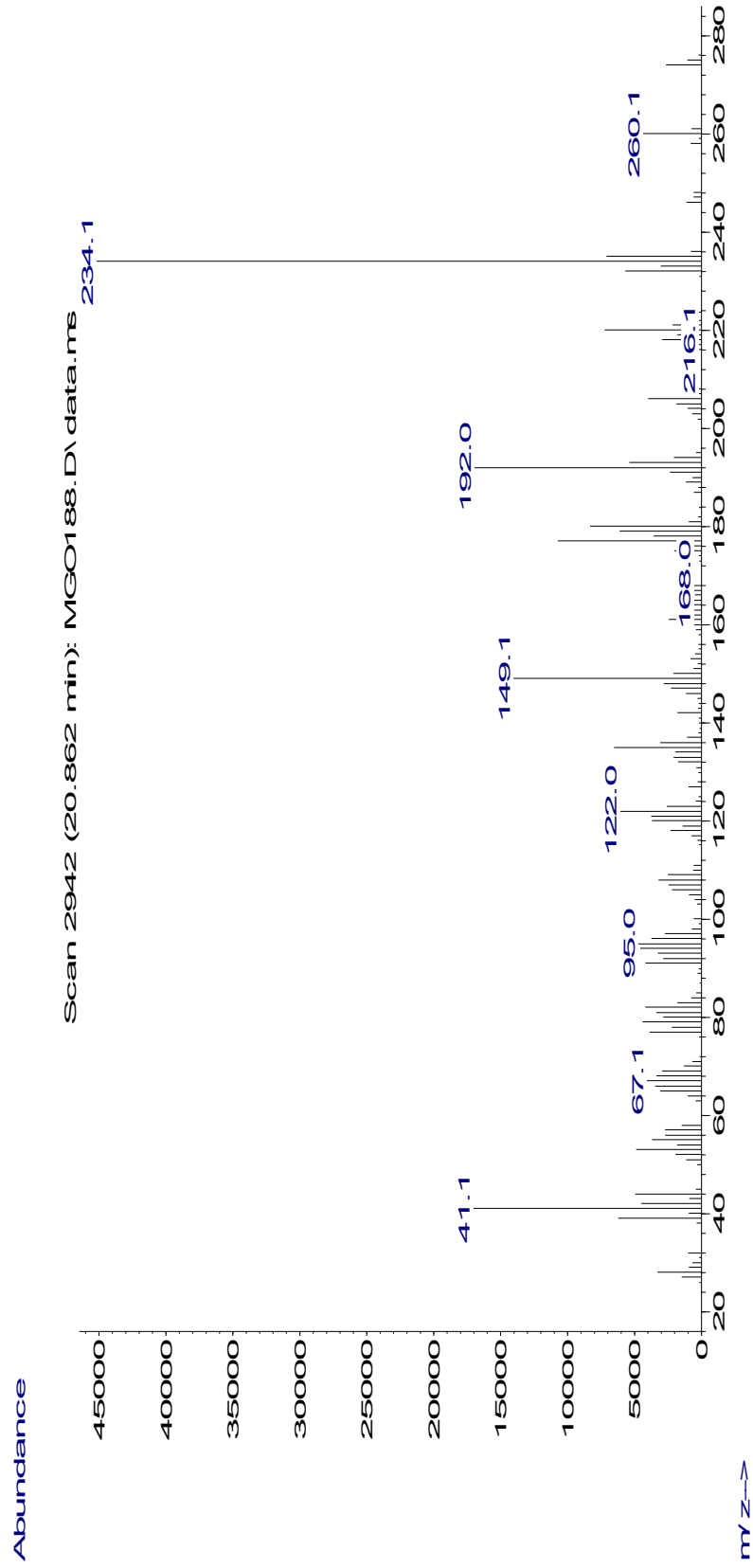
Ek 10 5-Allil-6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu



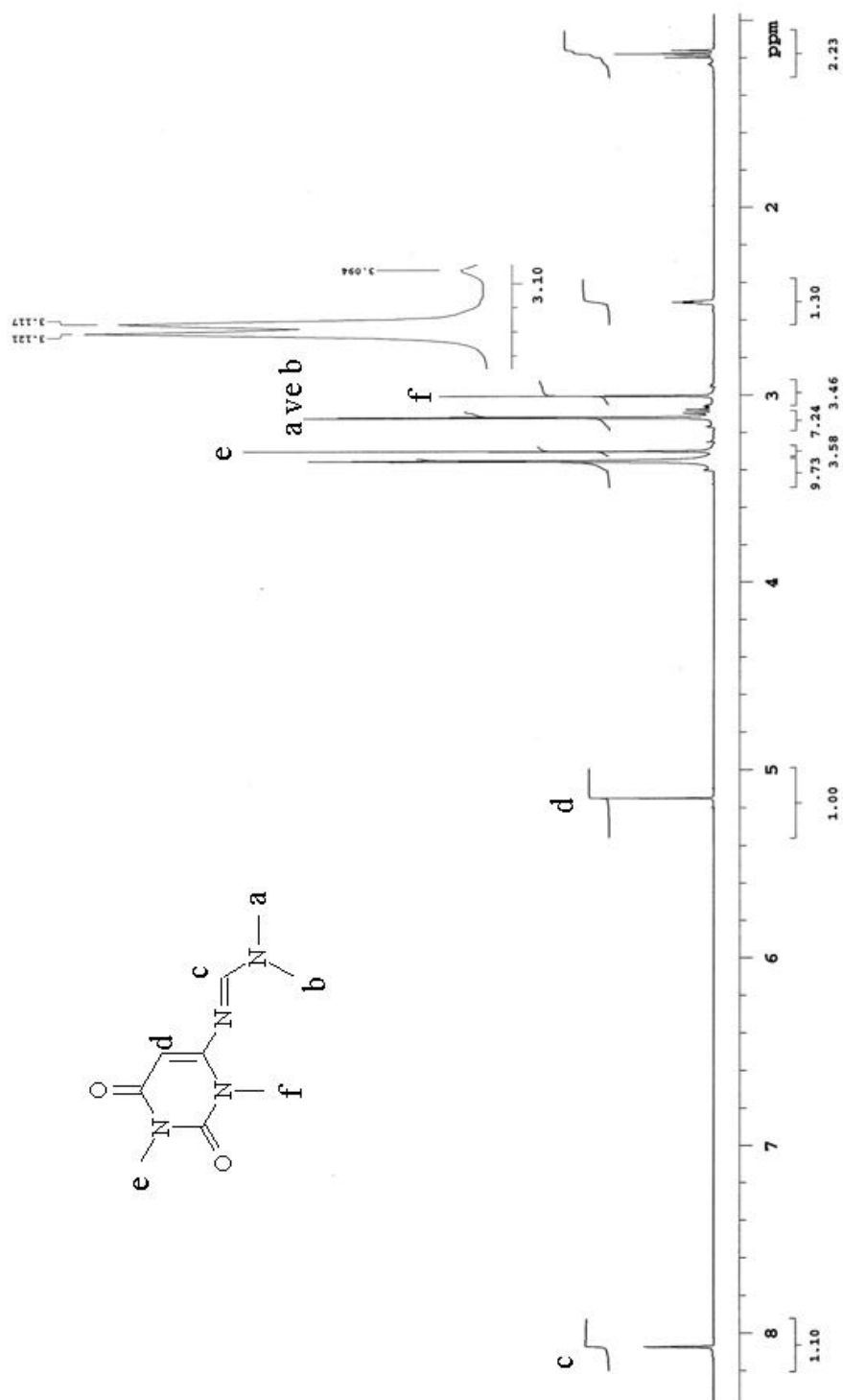
Ek 11 5-Allil-6-(allilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu



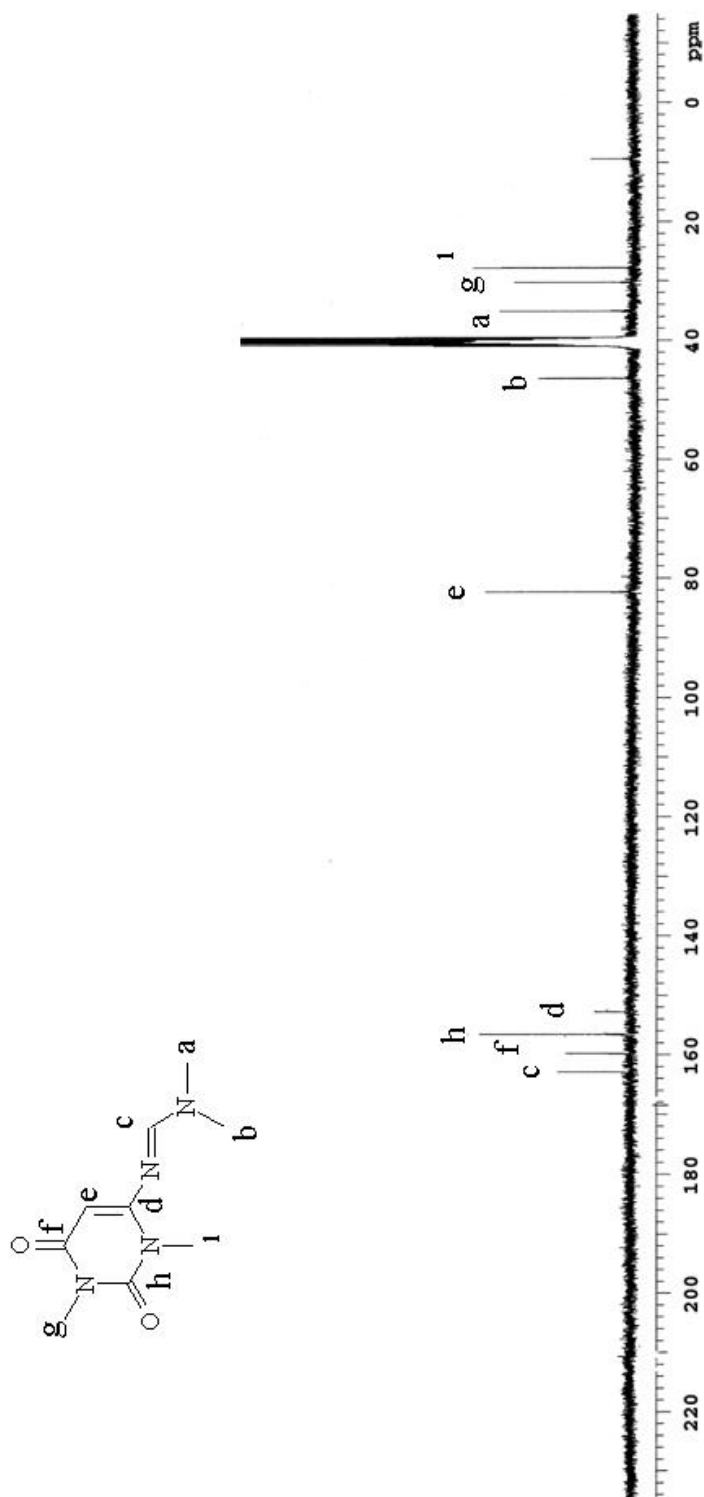
Ek 12 5-Allil-6-(N,N'-diallilamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu



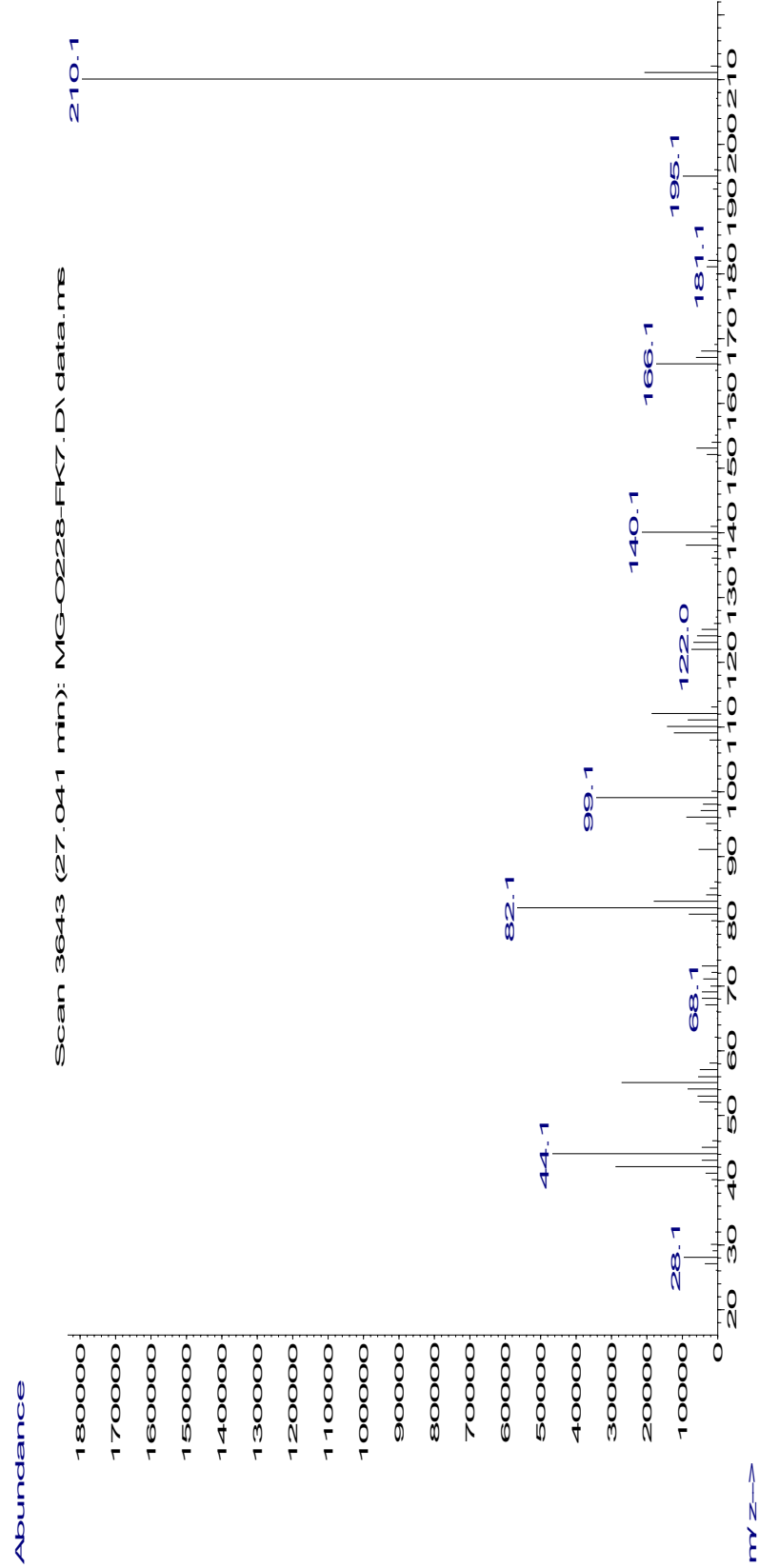
Ek 13 1,3-Dimetil-6-N'-(N,N-dimetilformamidinil)pirimidin-2,4-dionun ^1H -NMR spektrumu



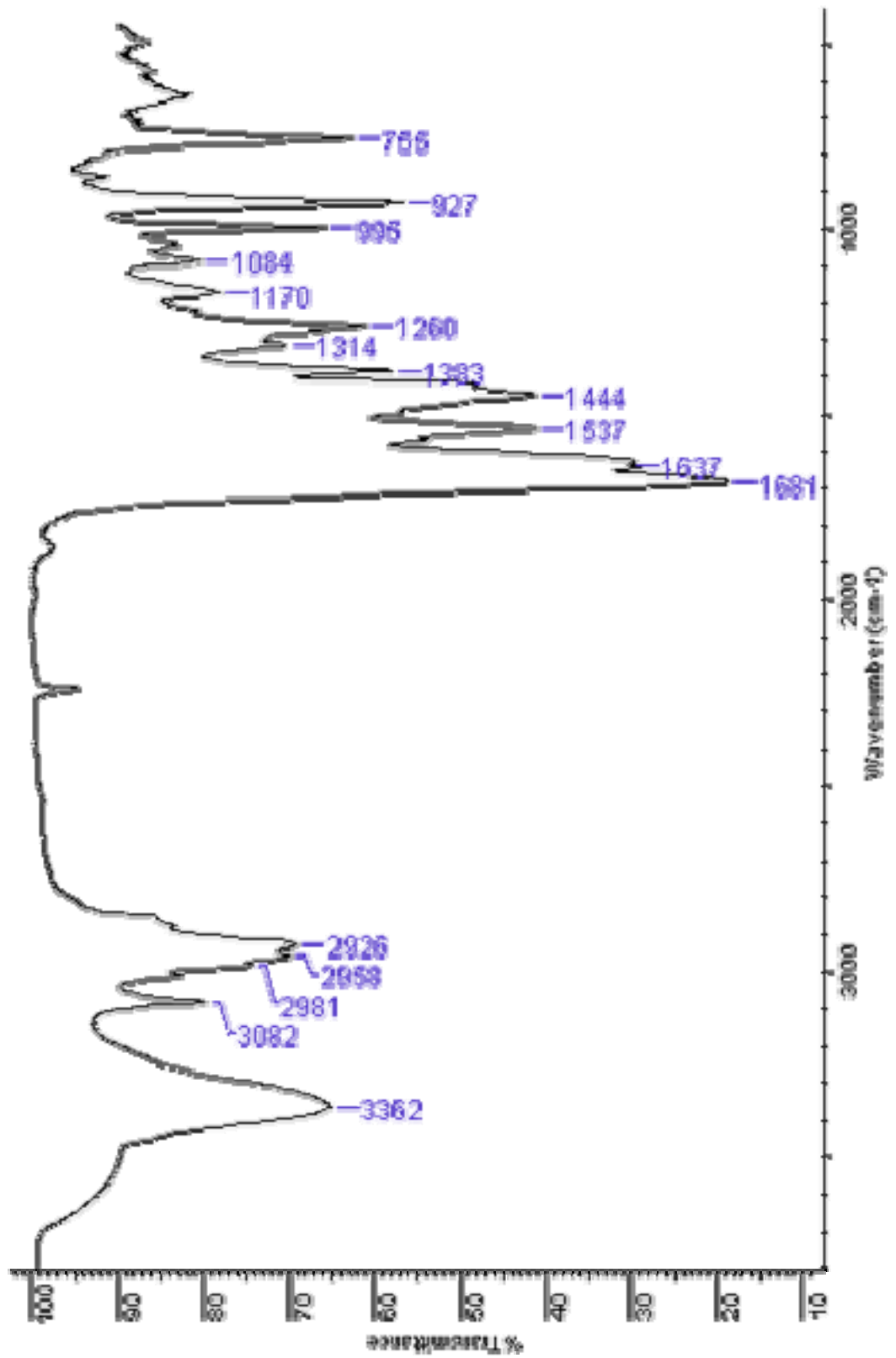
Ek 14 1,3-Dimetil-6-N'-(N,N-dimetilformamidinil)pirimidin-2,4-dionun ^{13}C -NMR spektrumu



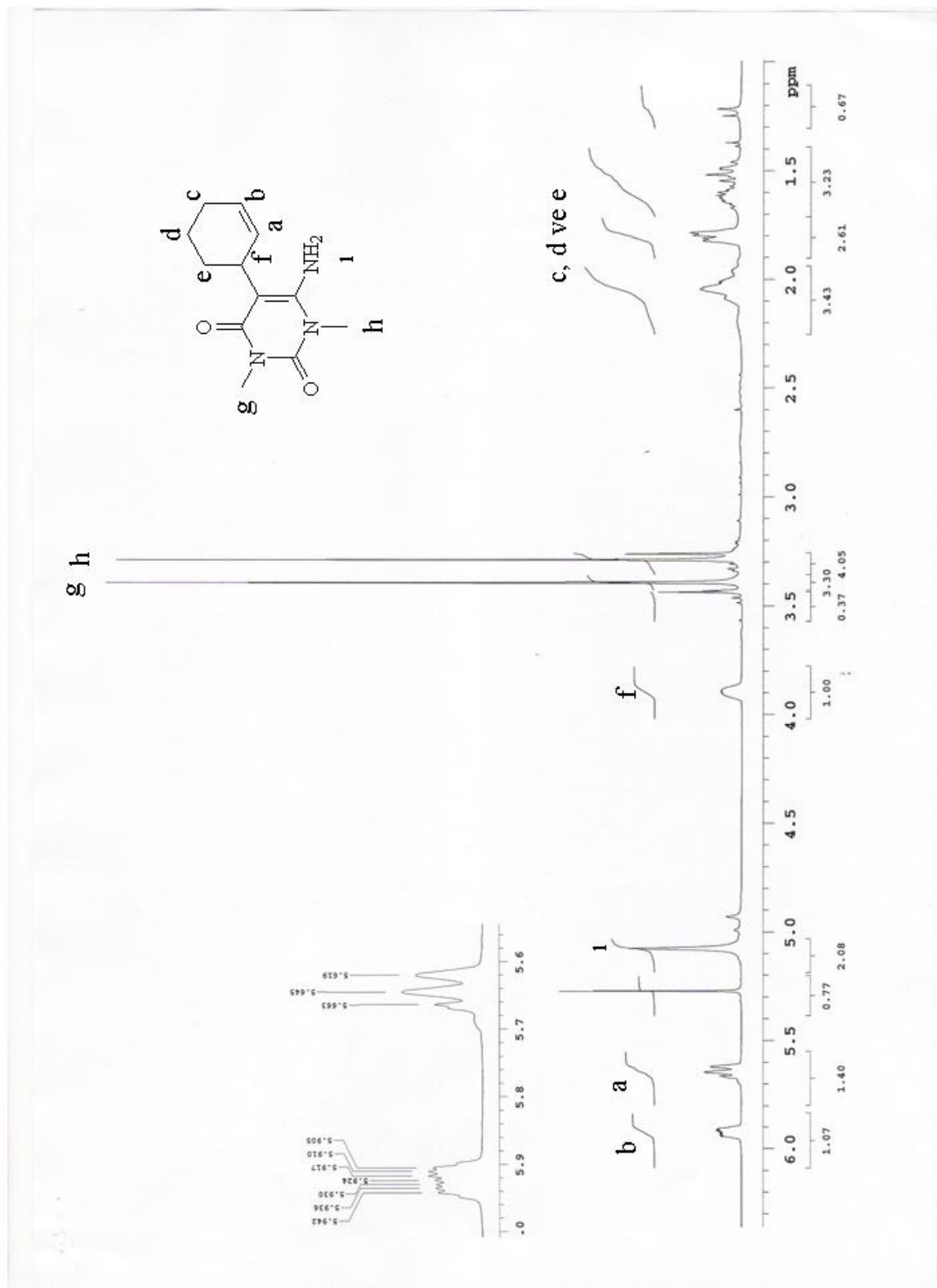
Ek 15 1,3-Dimetil-6-N'-(N,N-dimetilformamidinil)pirimidin-2,4-dionun kütle spektrumu



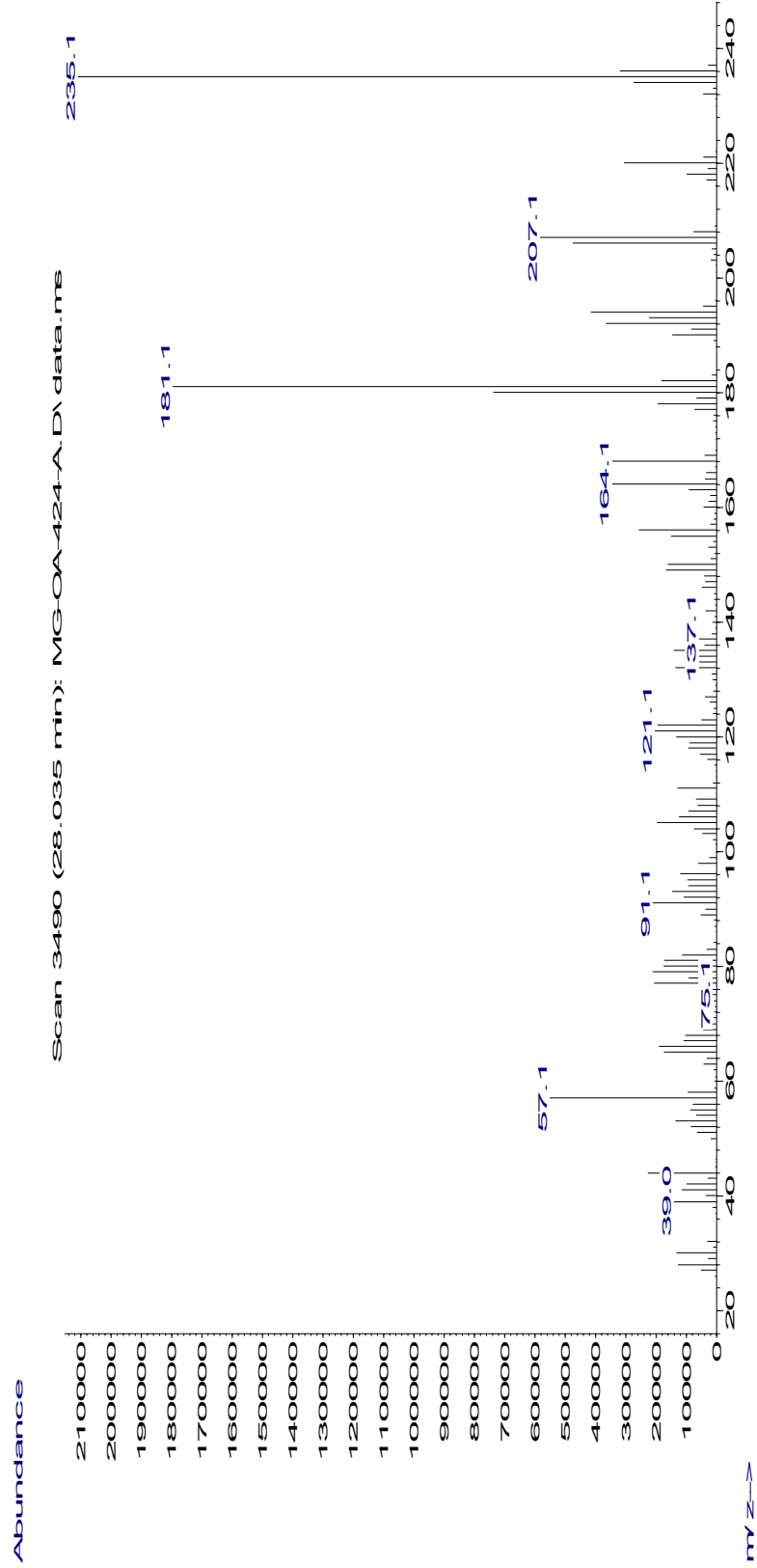
Ek 16 6-Amino-5-(sikloheks-2-enil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun IR spektrumu



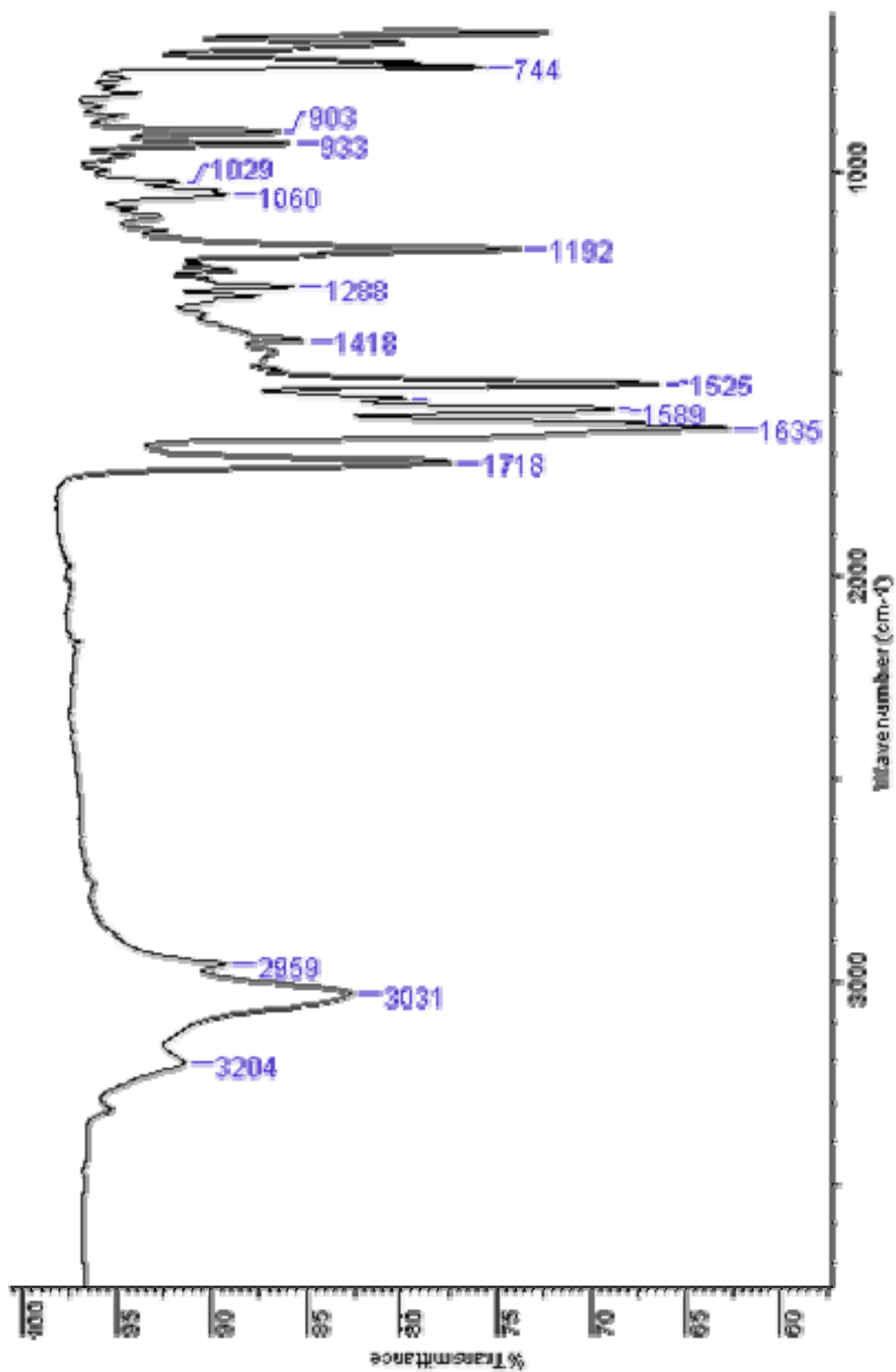
Ek 17 6-Amino-5-(sikloheks-2-enil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun ^1H -NMR spektrumu



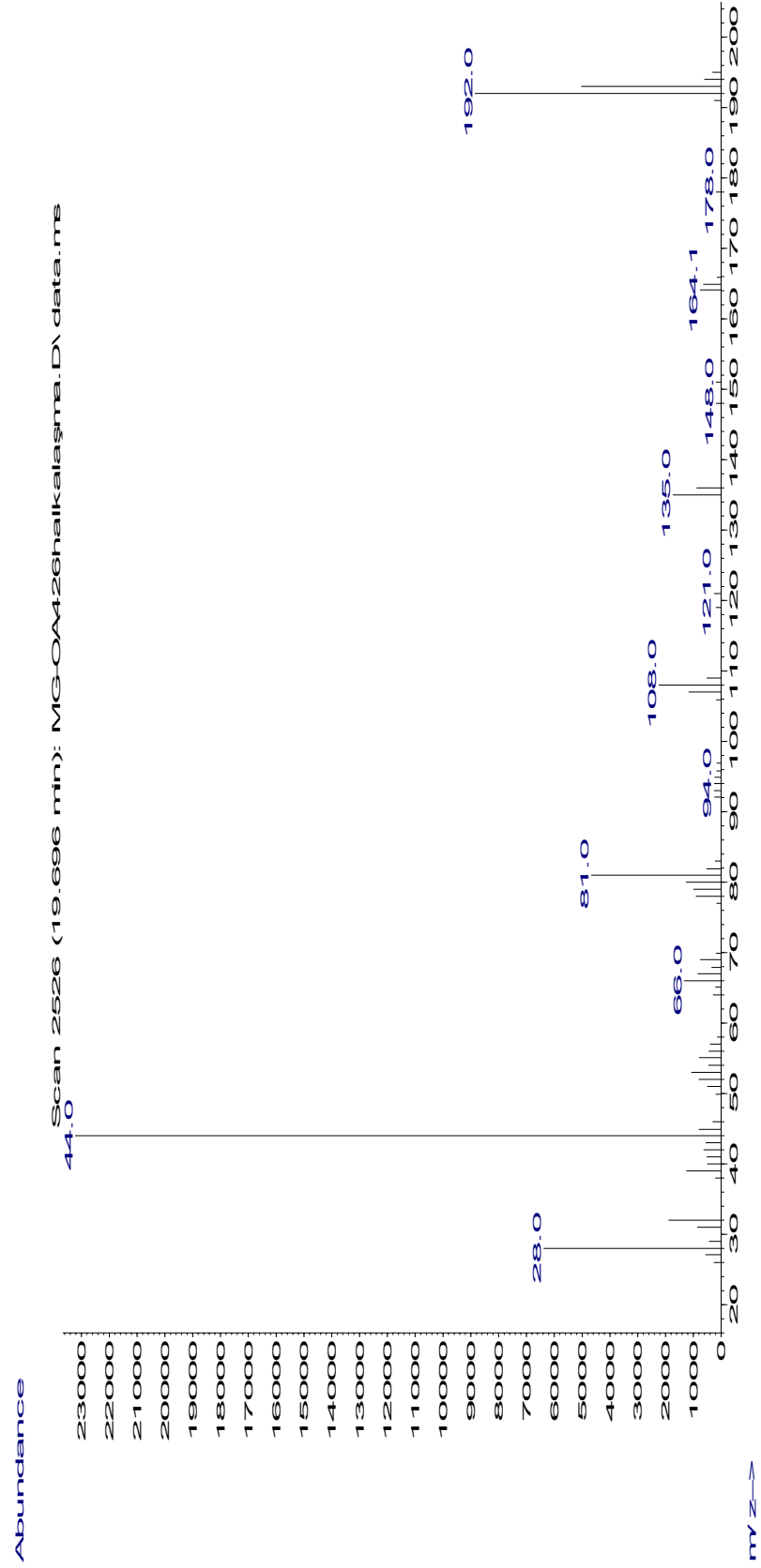
Ek 18 6-Amino-5-(sikloheks-2-enil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun kütle spekturmu



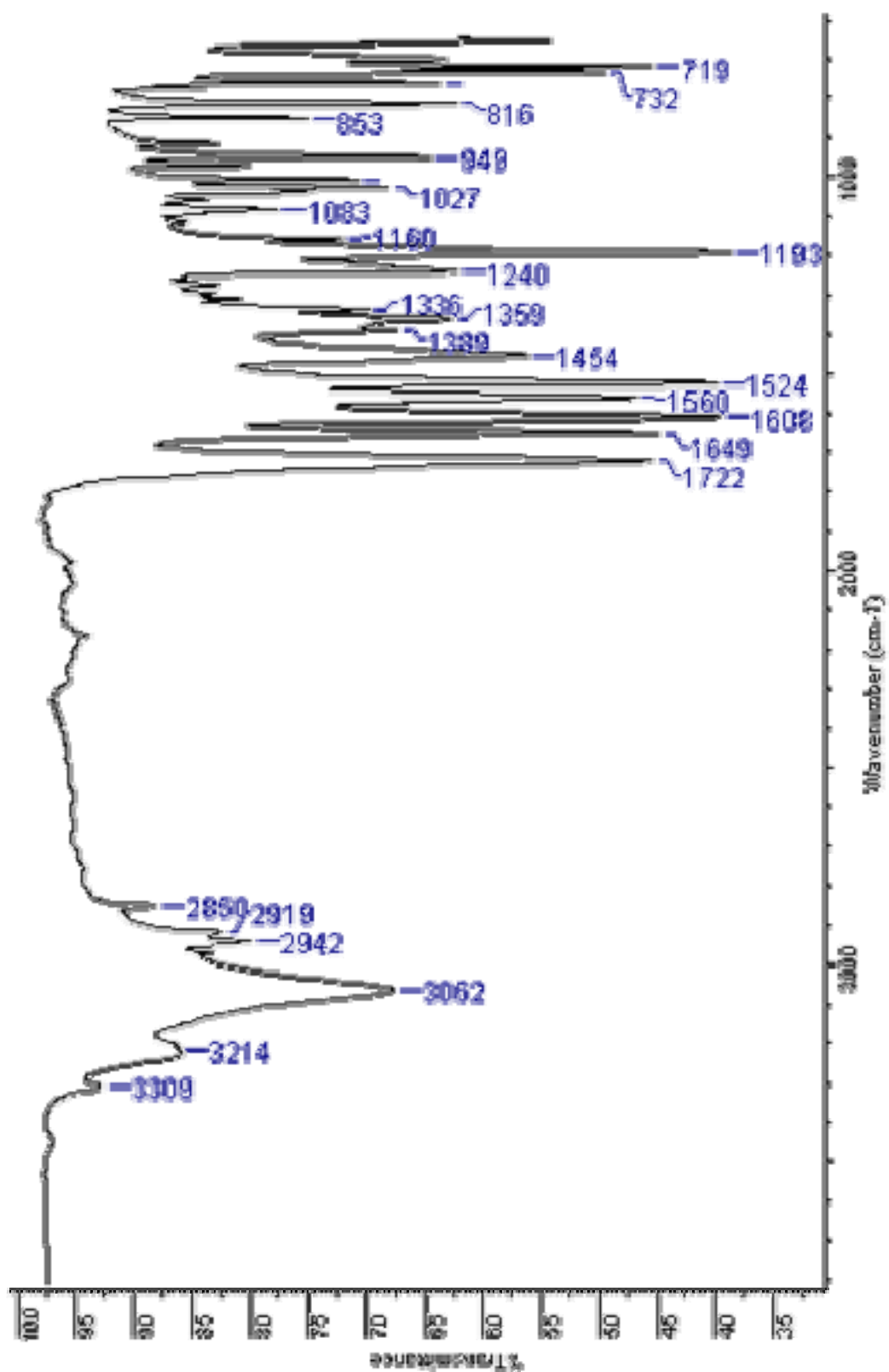
Ek 19 6-(Bromometil)-6,7-dihidro-1,3-dimetil-1*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)
dionun IR spektrumu



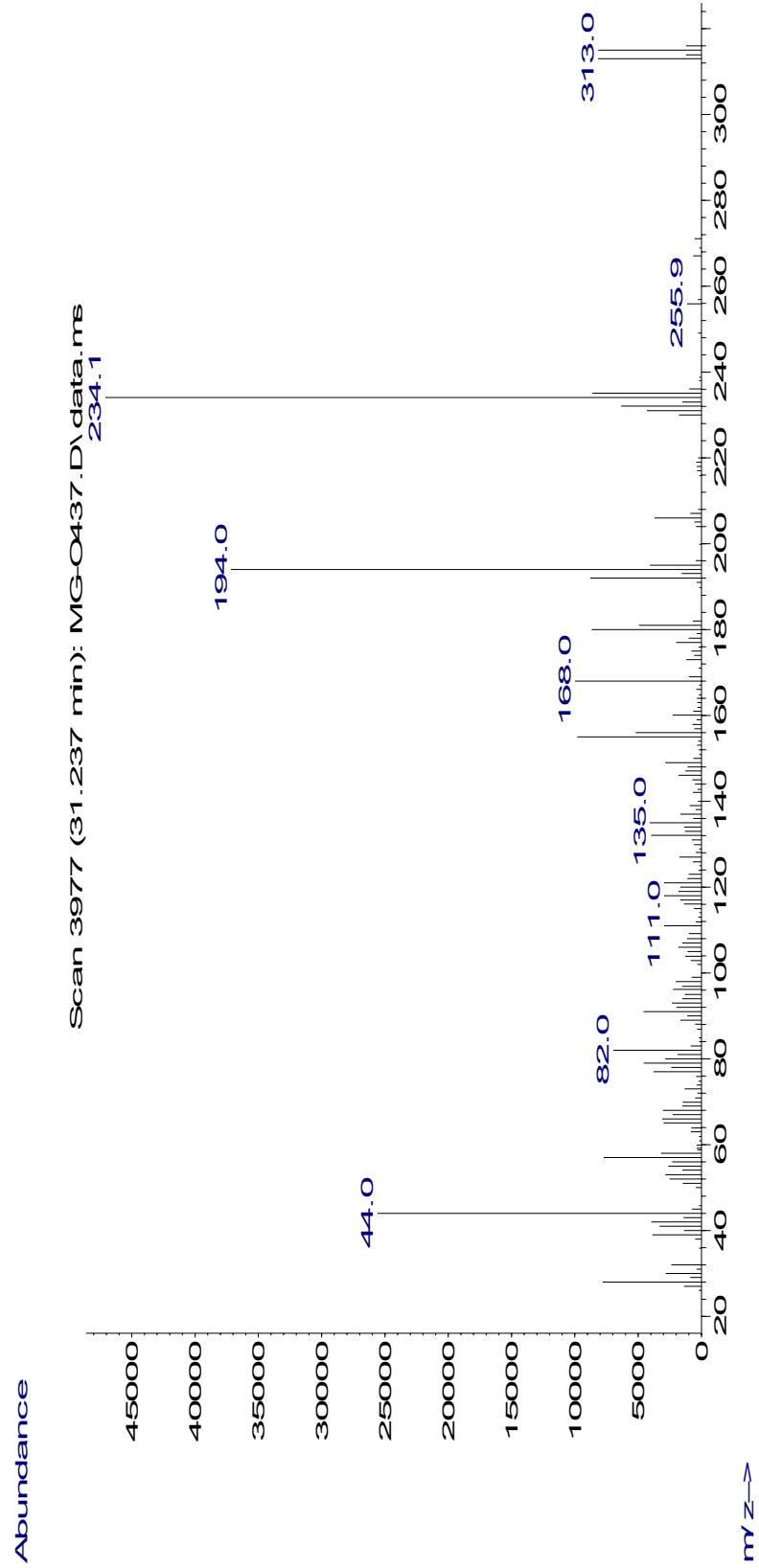
Ek 20 6-(Bromometil)-6,7-dihidro-1,3-dimetil-1*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)
dionun kütle spektrumu



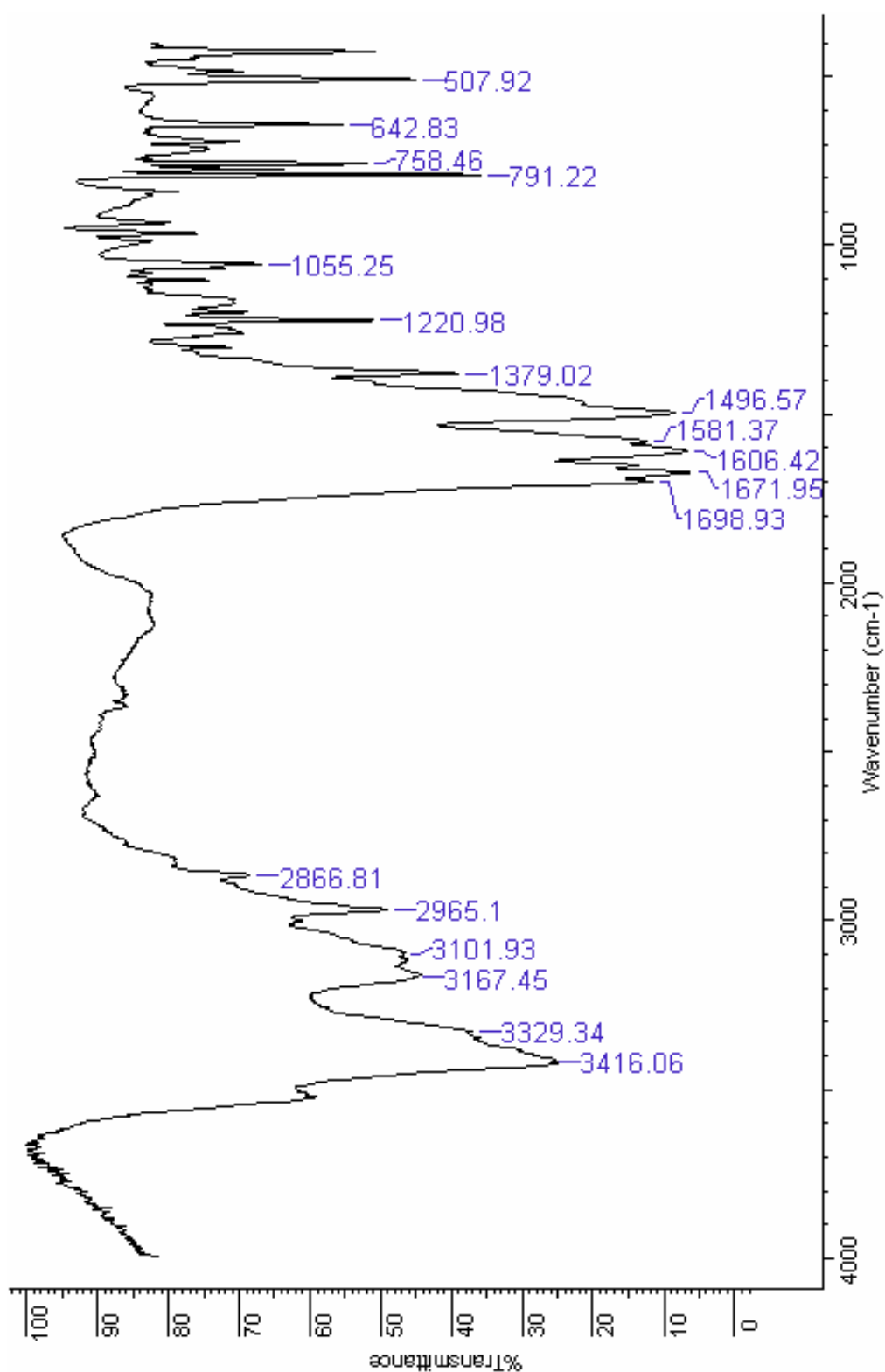
Ek 21 8-Bromo-5,6,7,8,8a,9-hekzahidro-1,3-dimetil-1*H*-pirimido[4,5-*b*]indol
2,4(3*H*,4*bH*)-dionun IR spektrumu



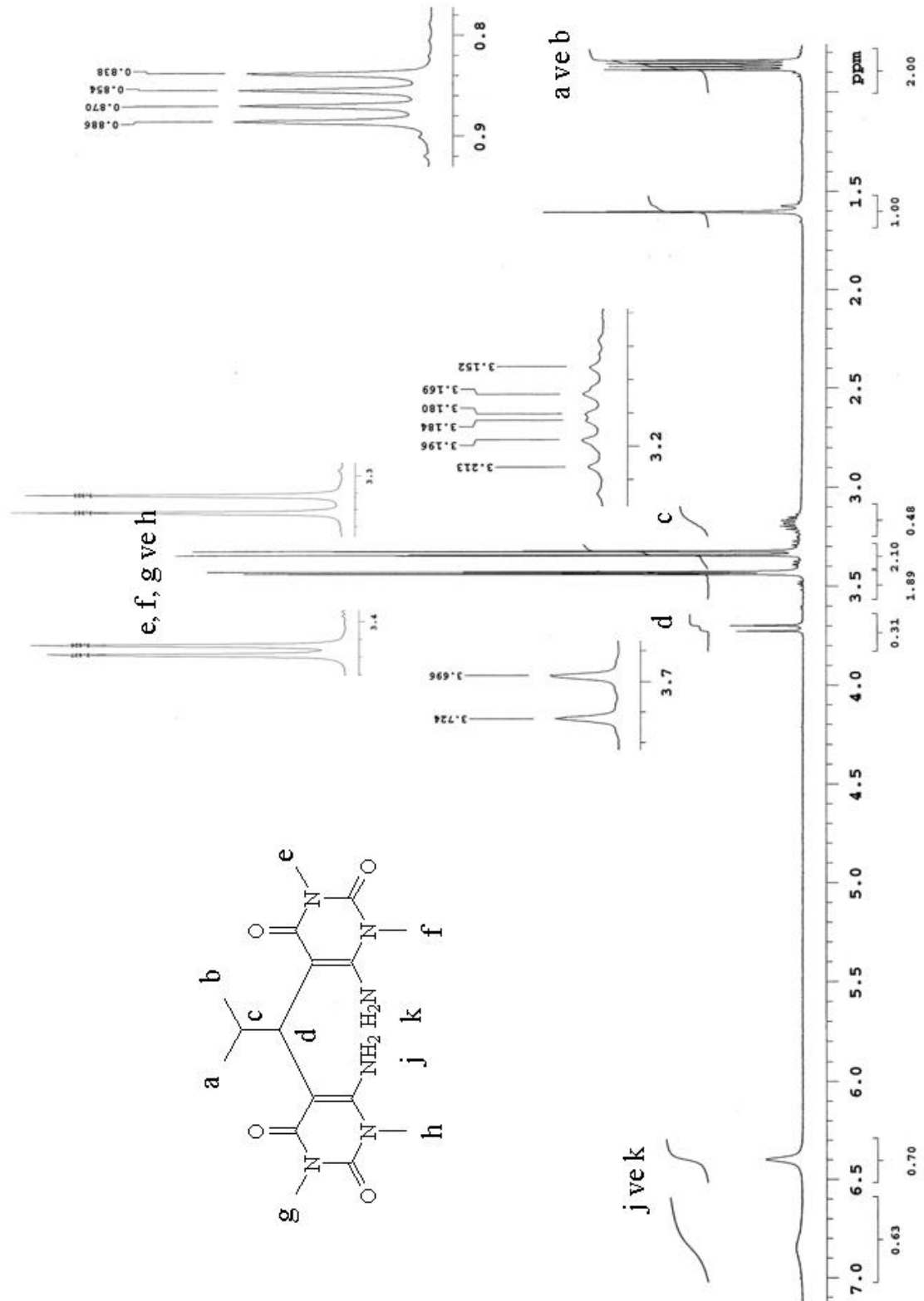
Ek 22 8-Bromo-5,6,7,8,8a,9-hekzahidro-1,3-dimetil-1*H*-pirimido[4,5-*b*]indol-2,4(3*H*,4*bH*)-dionun kütle spektrumu



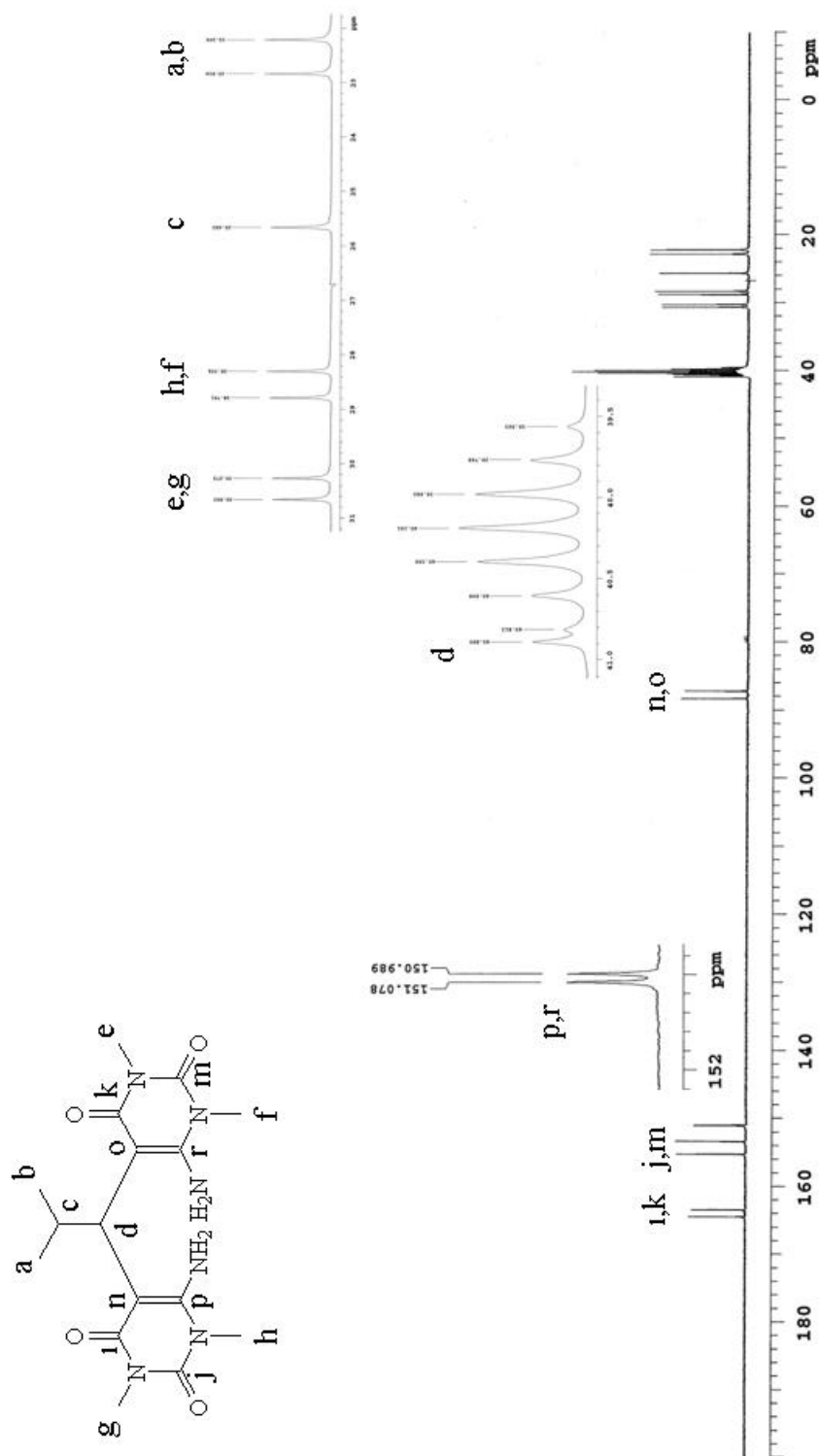
Ek 23 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu



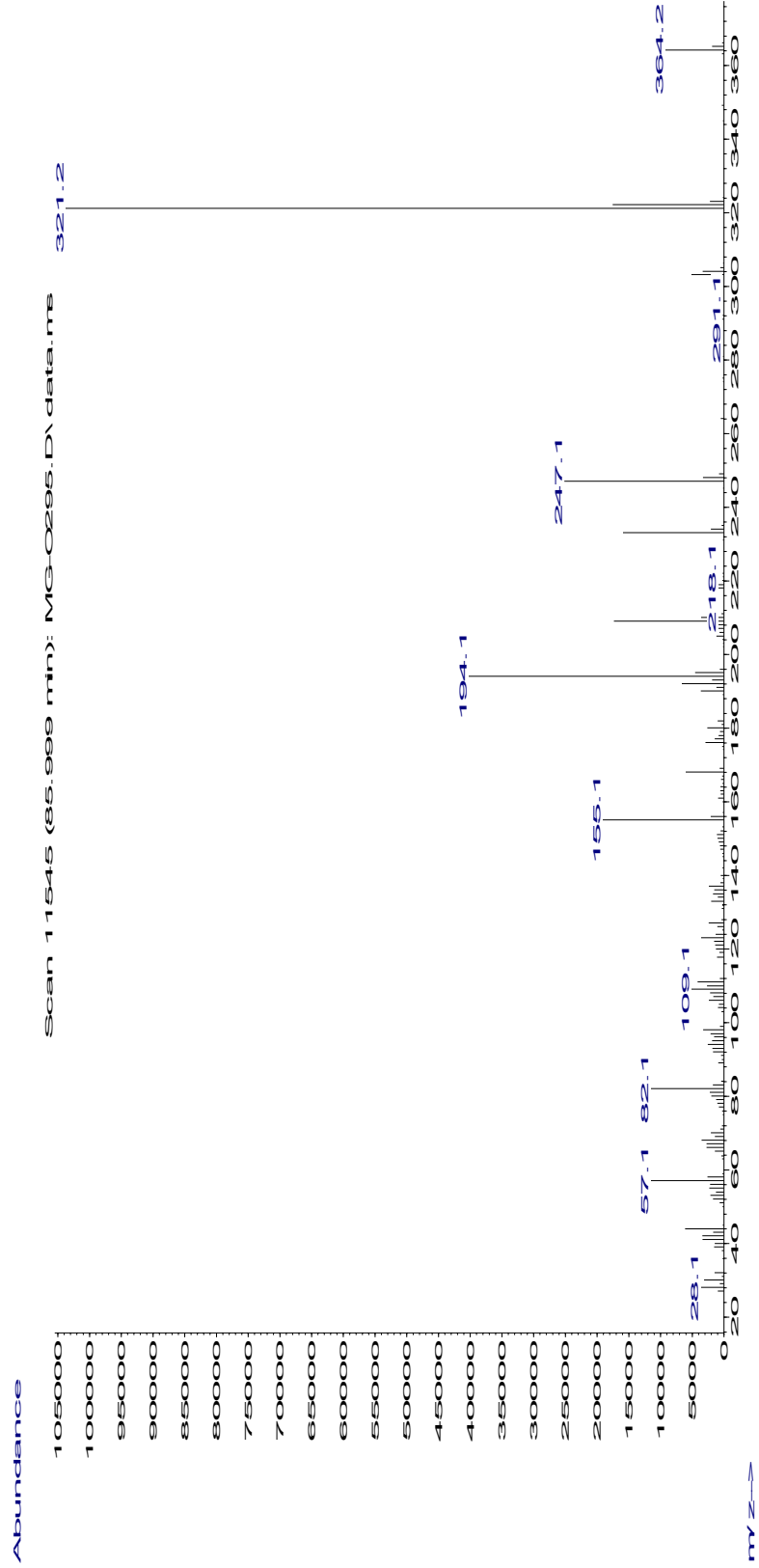
Ek 24 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu



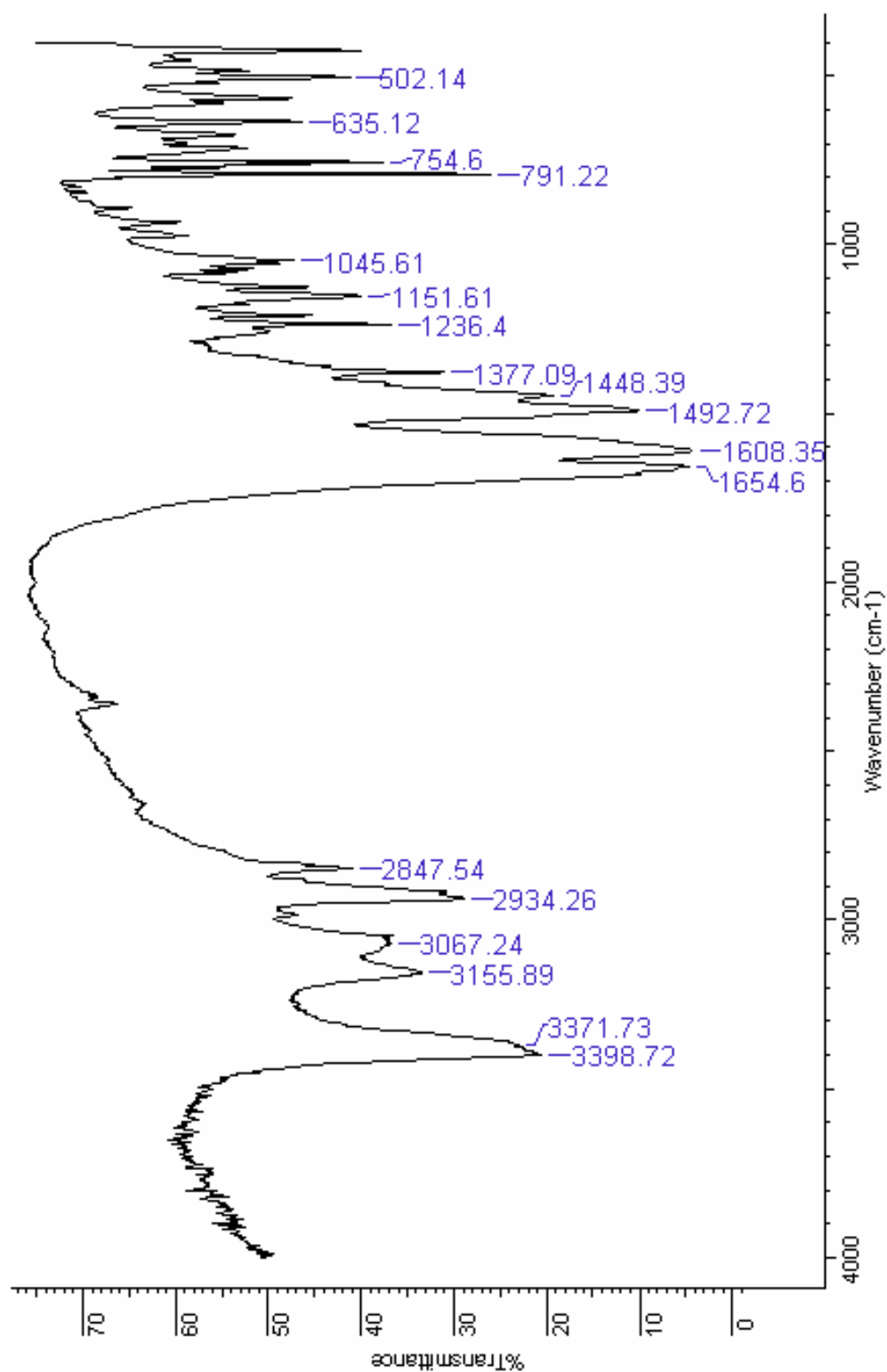
Ek 25 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ¹³C-NMR spektrumu



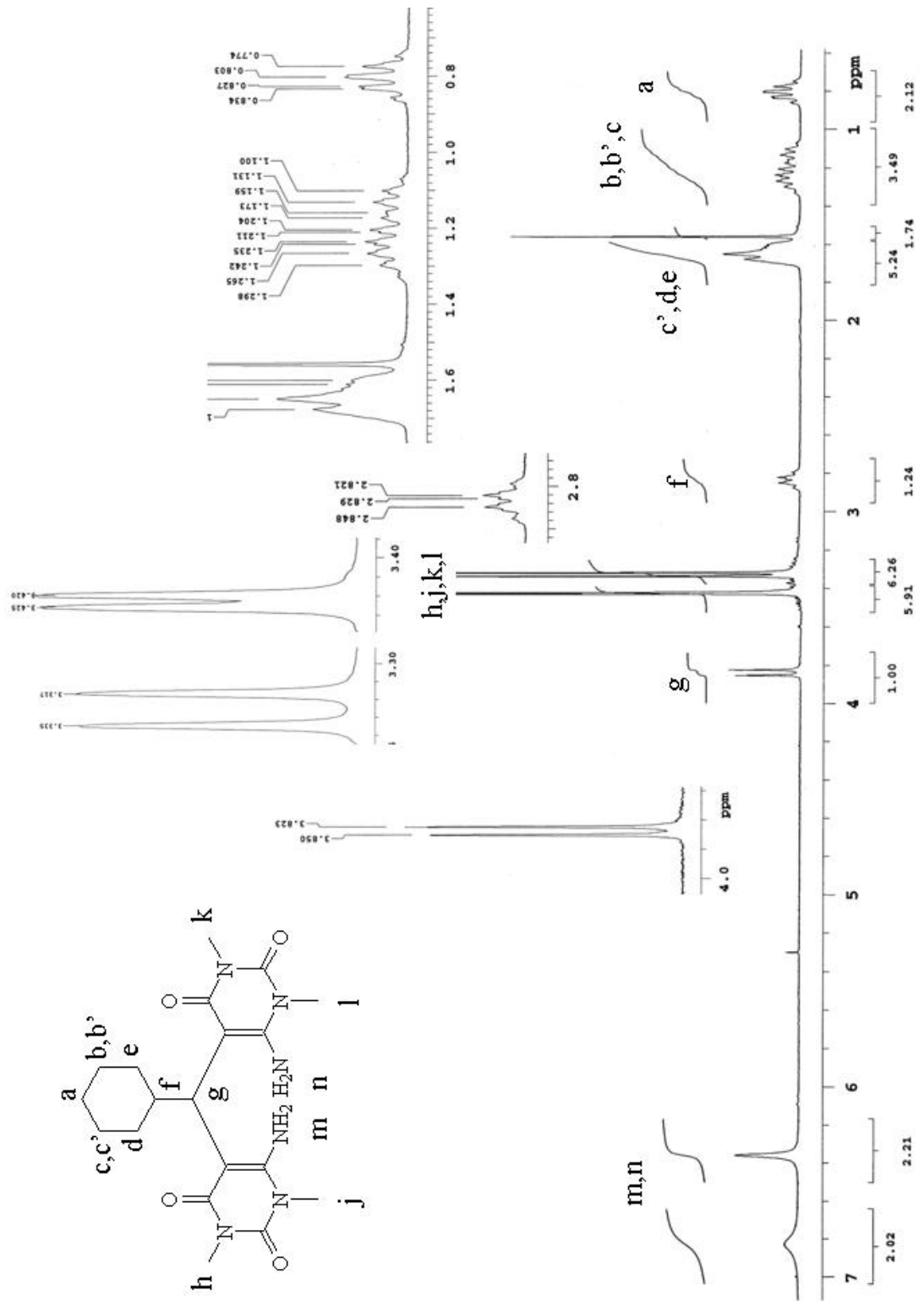
Ek 26 5,5'-İzopropilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu



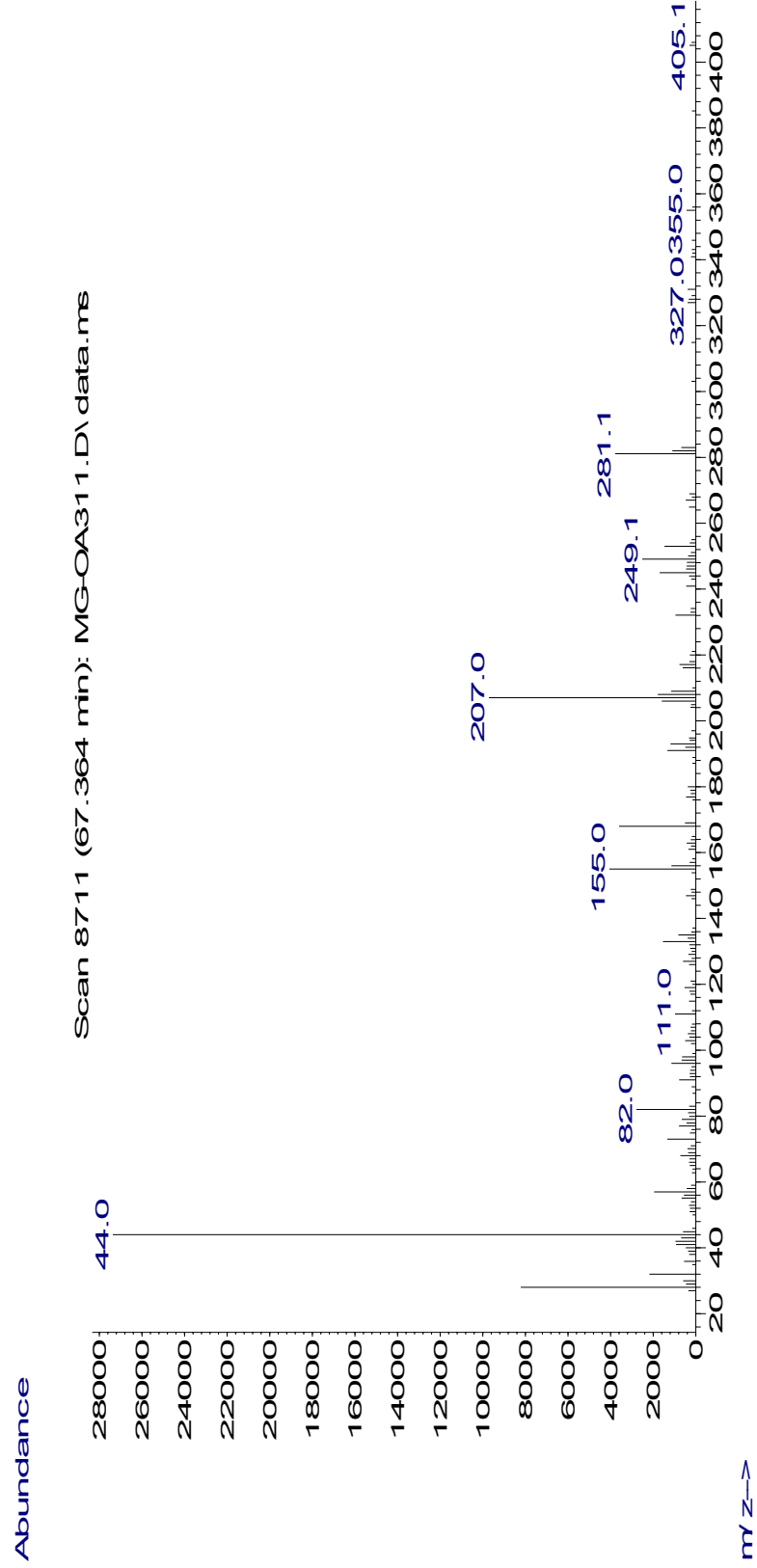
Ek 27 5,5'-Sikloheksilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu



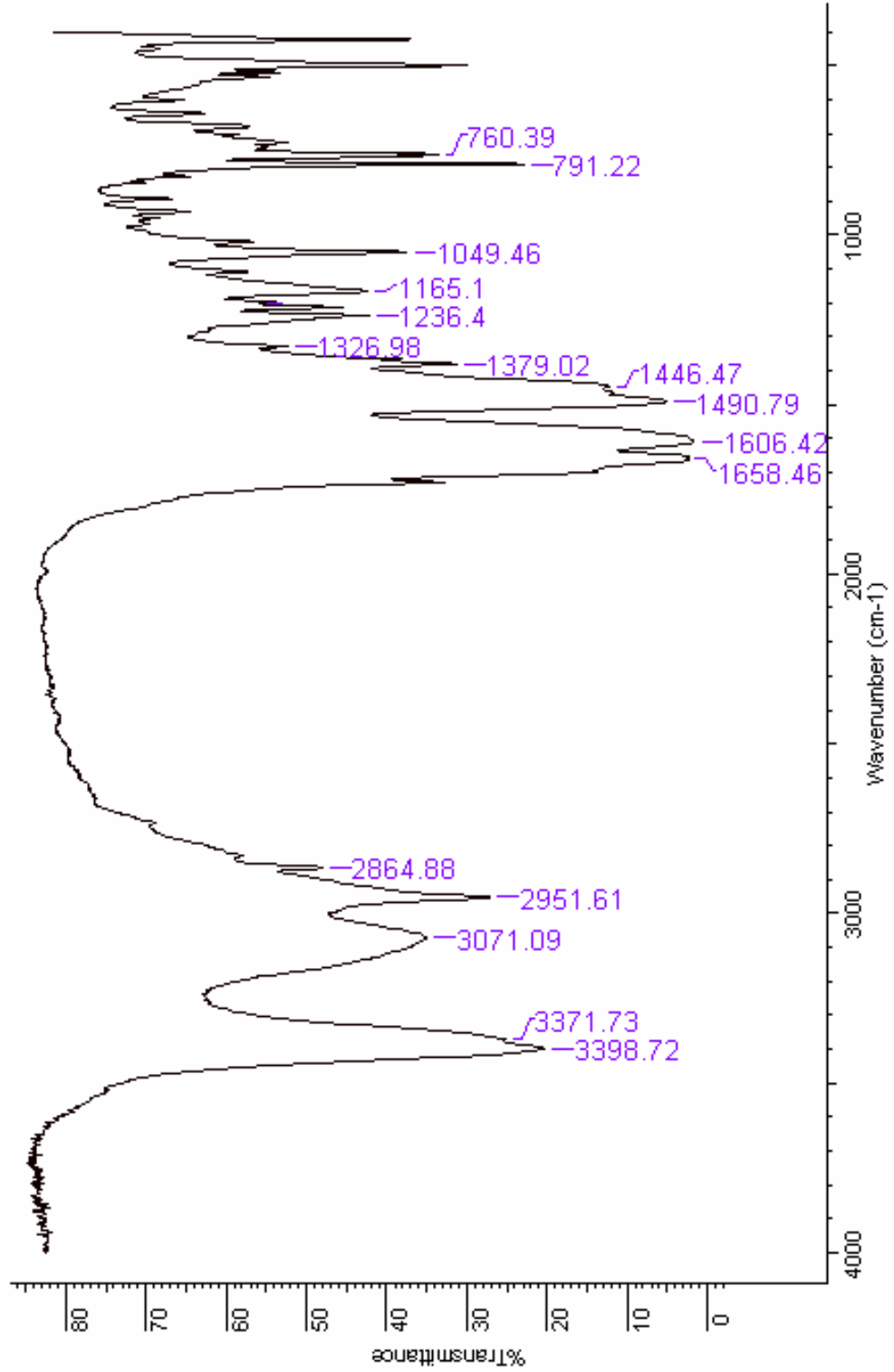
Ek 28 5,5'-Sikloheksilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu



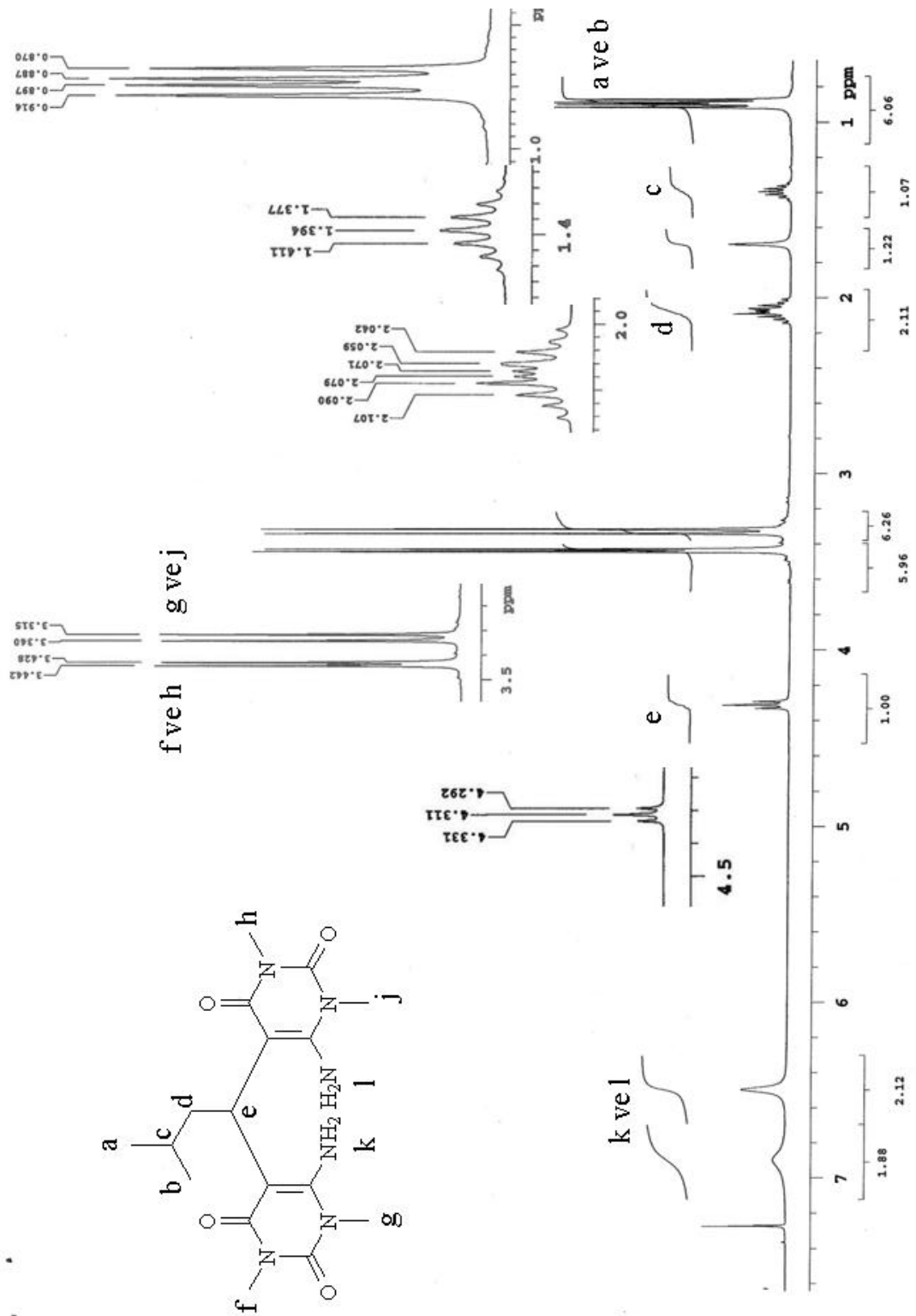
Ek 29 5,5'-Sikloheksilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu



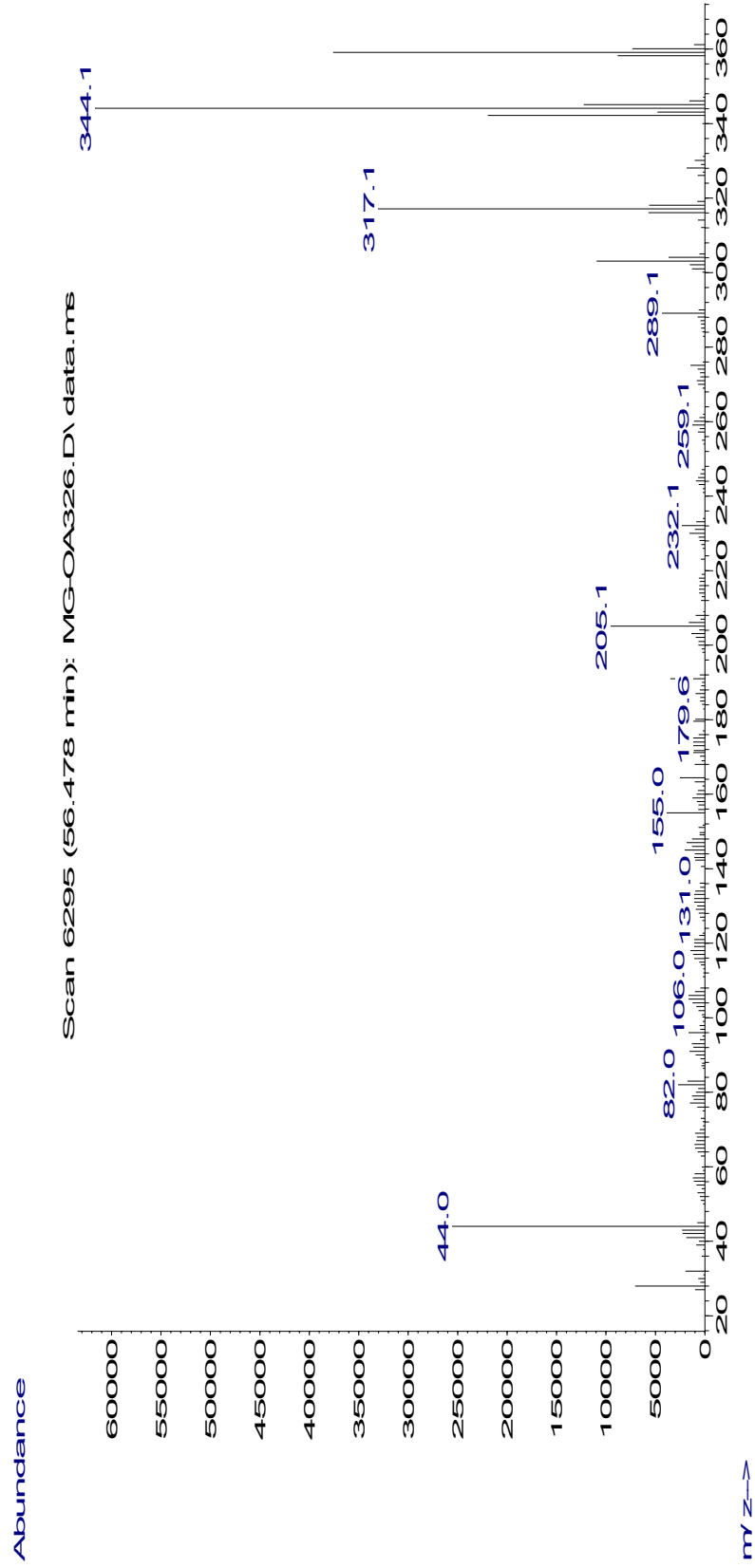
Ek 30 5,5'-İzobütilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu



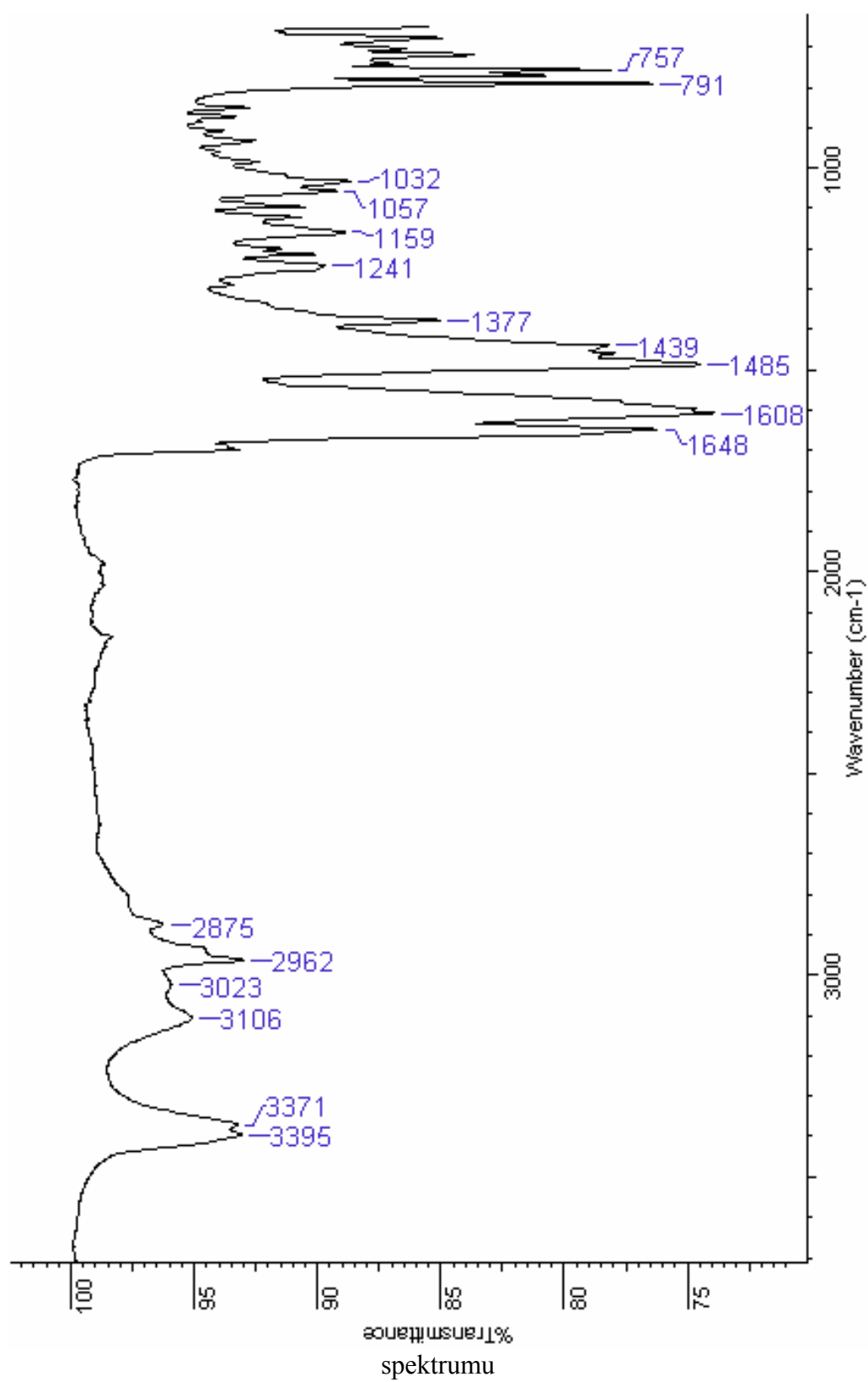
Ek 31 5,5'-İzobütilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu



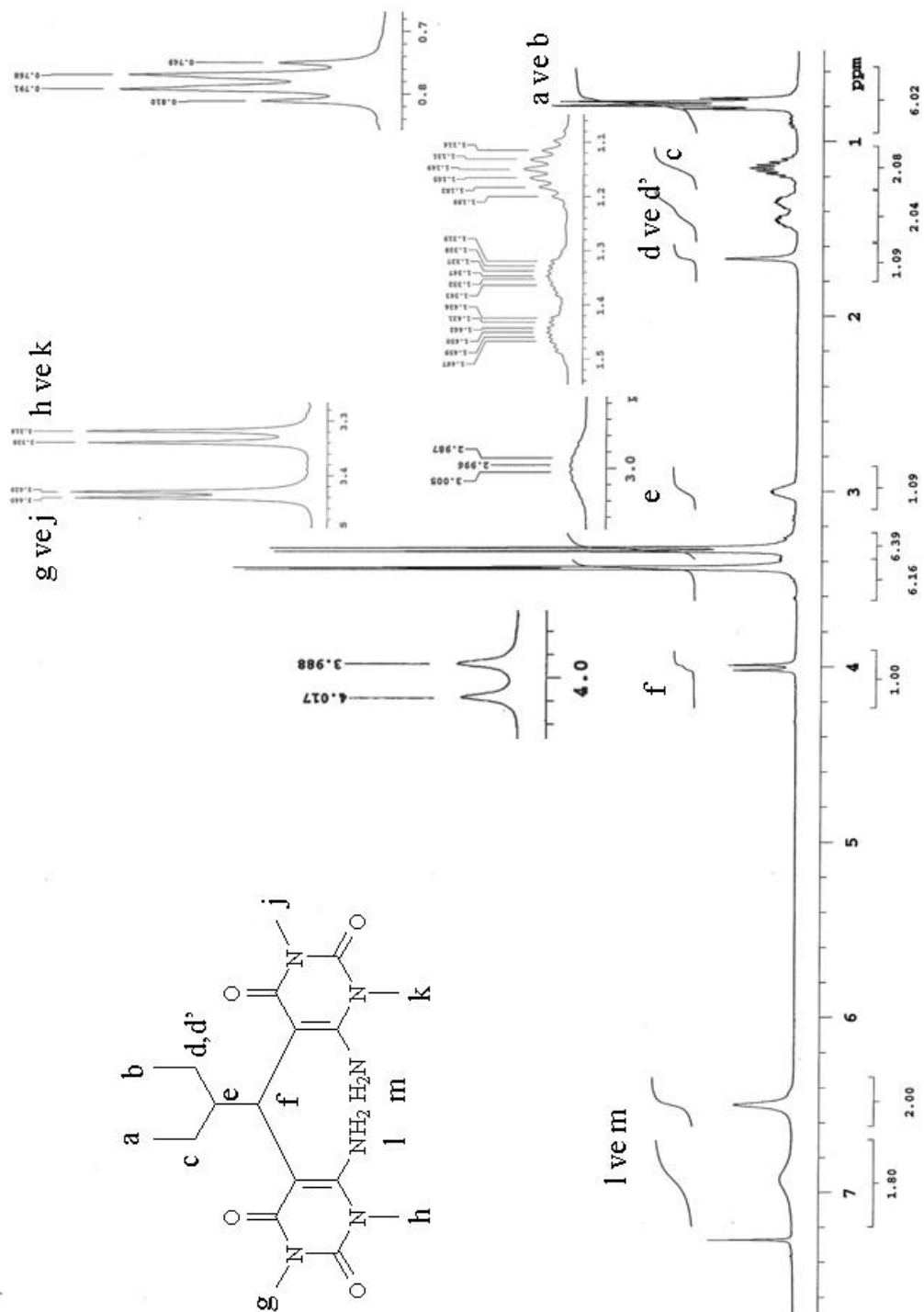
Ek 32 5,5'-İzobütilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu



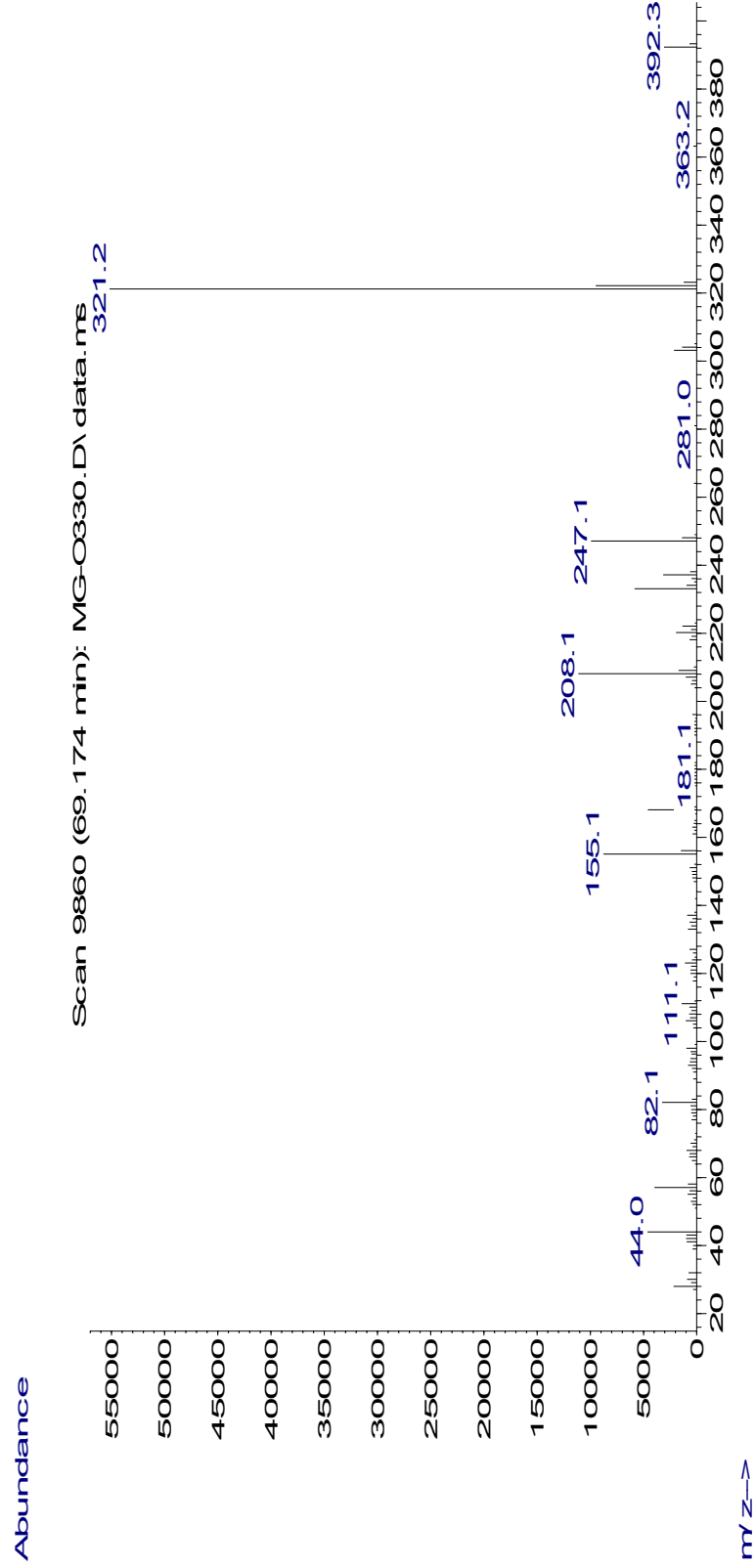
Ek 33 5,5'-(1-Etilpropil)metilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR



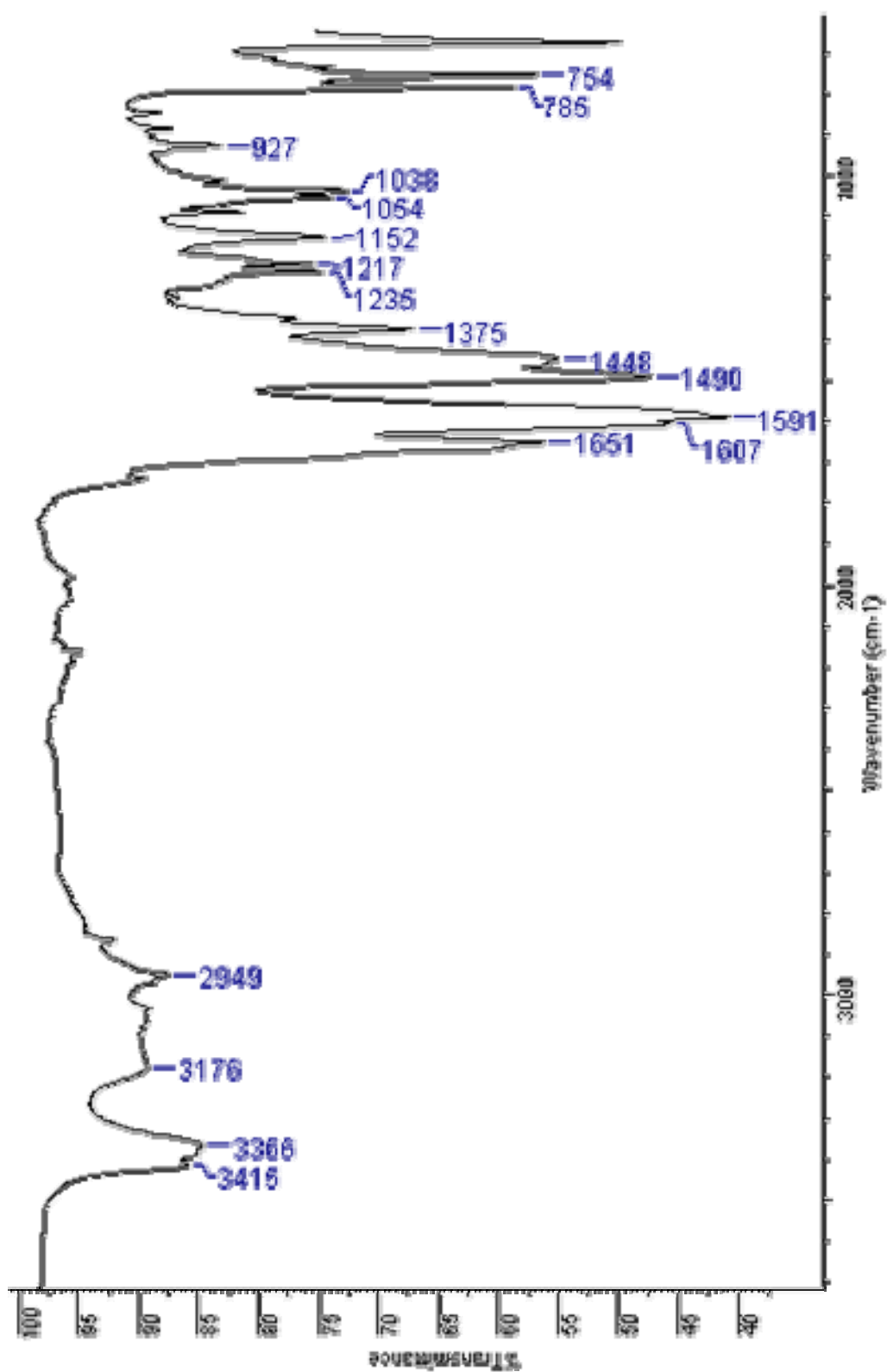
Ek 34 5,5'-(1-Etilpropil)metilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu



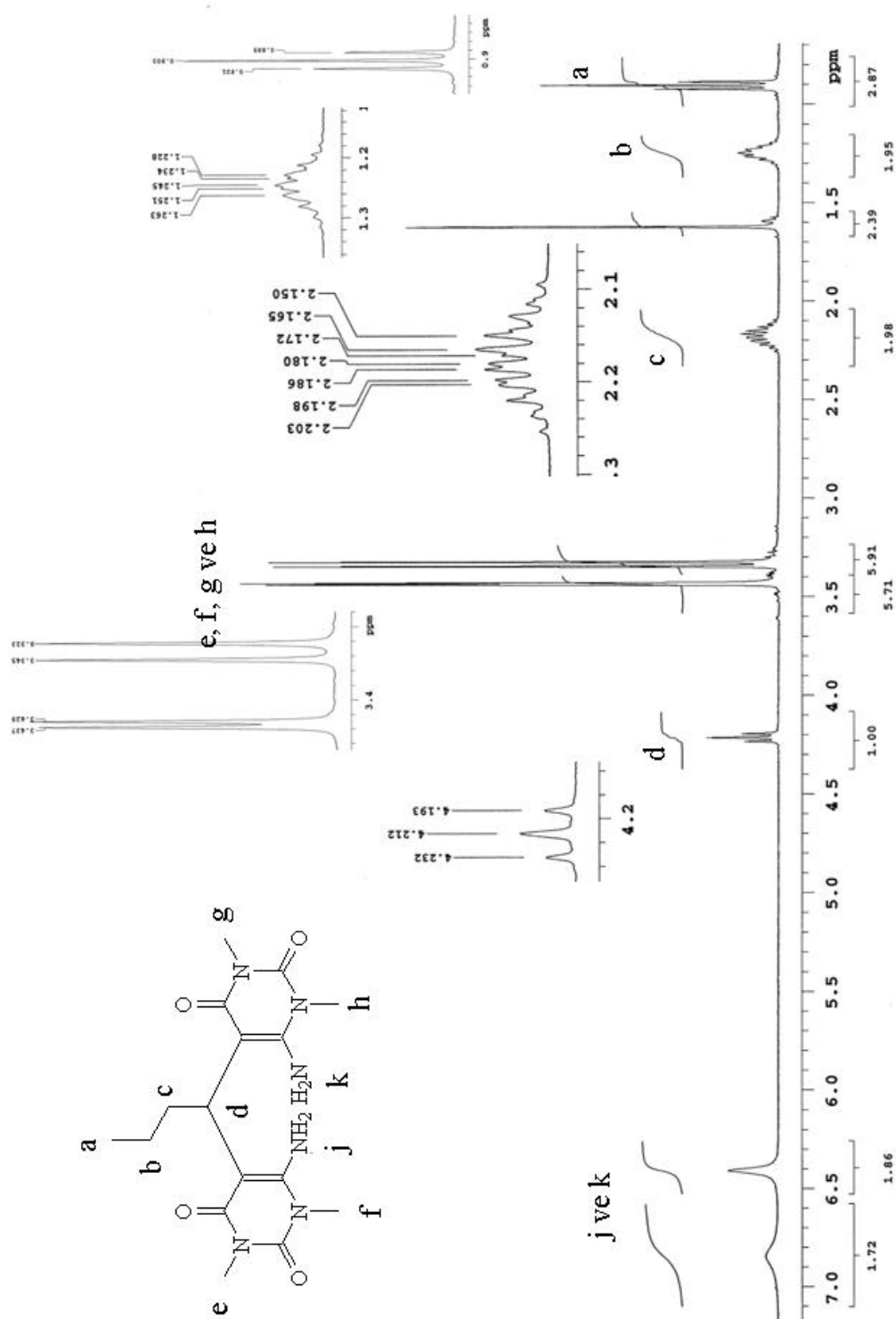
Ek 35 5,5'-(1-Etilpropil)metilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu



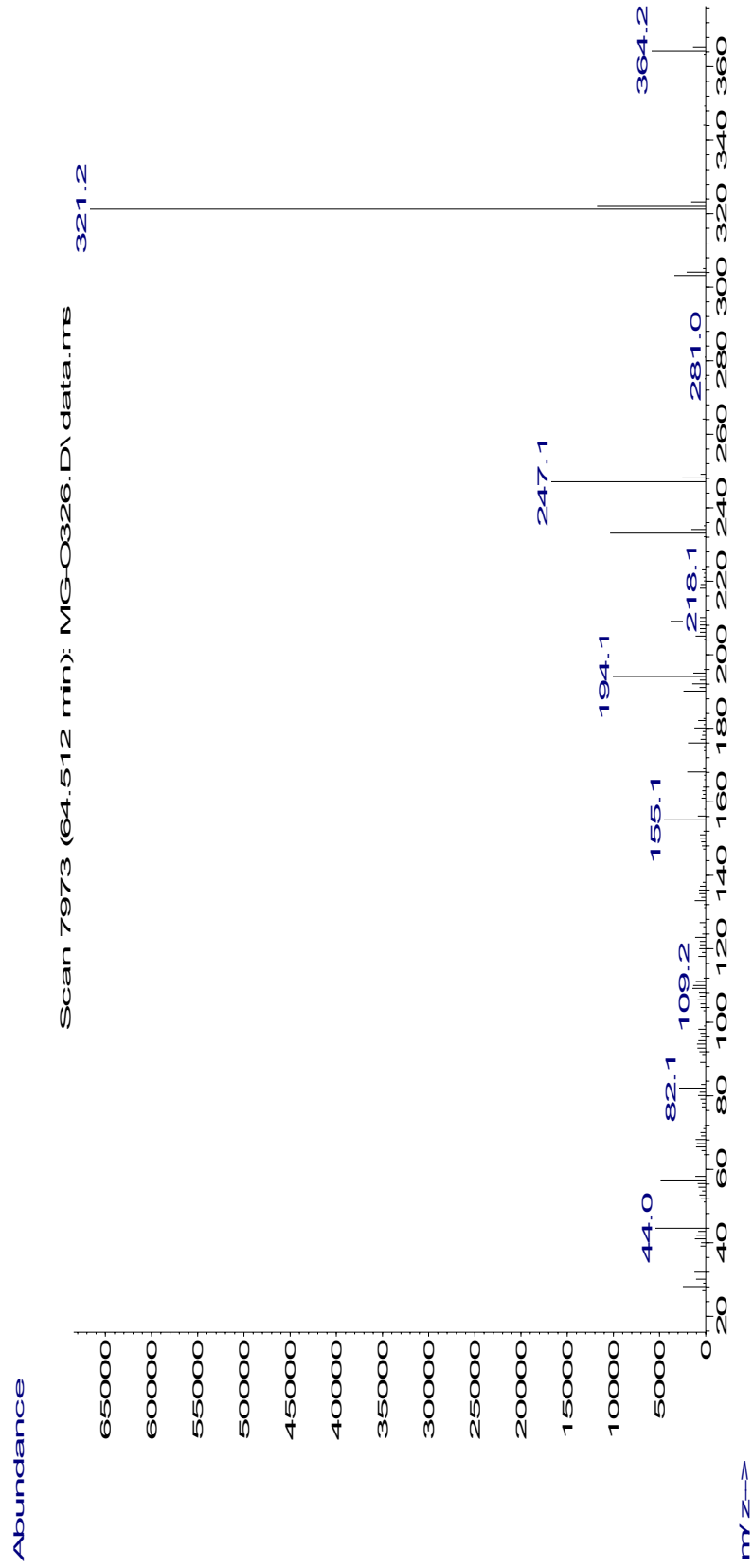
Ek 36 5,5'-Propilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu



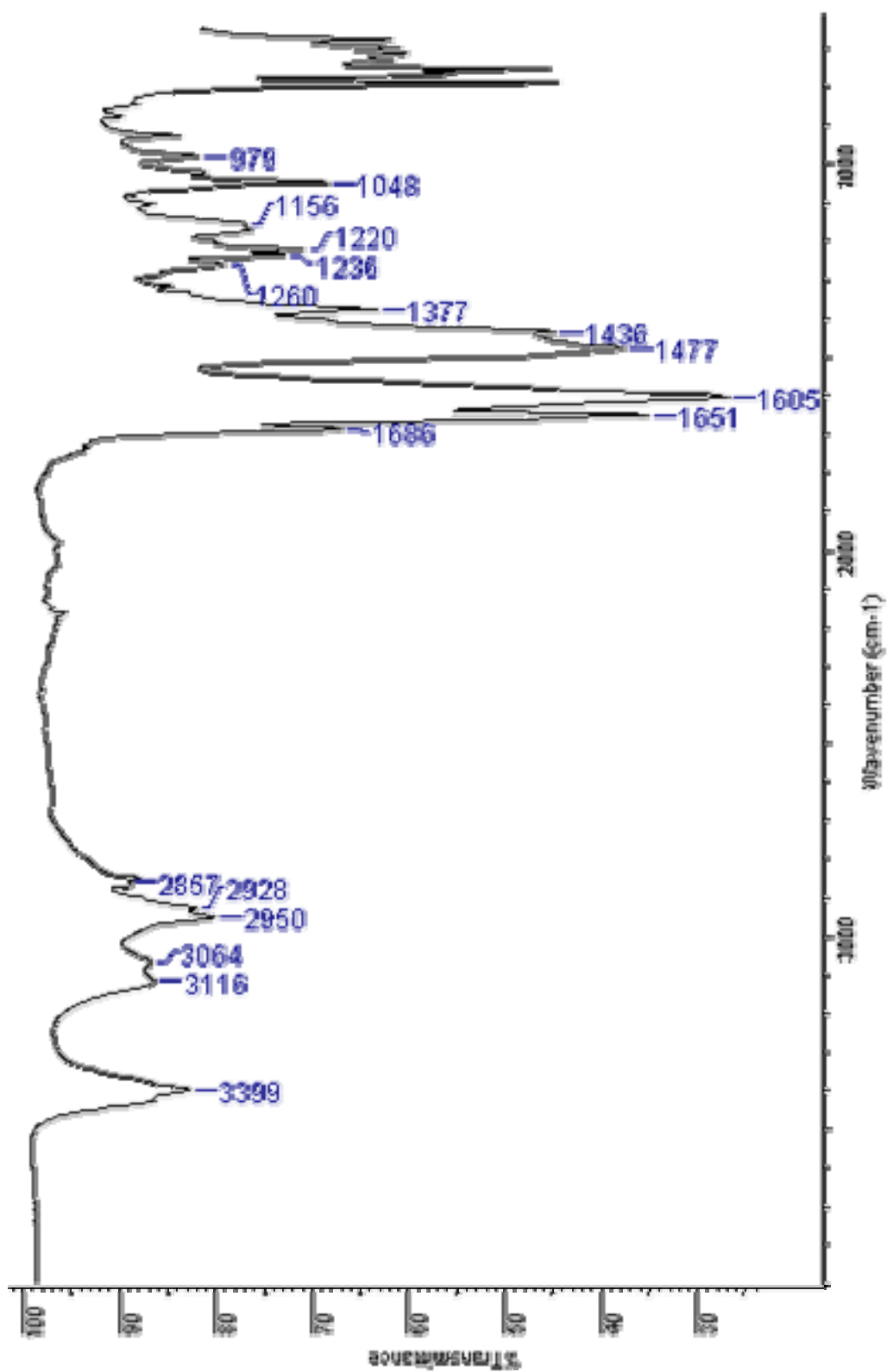
Ek 37 5,5'-Propilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu



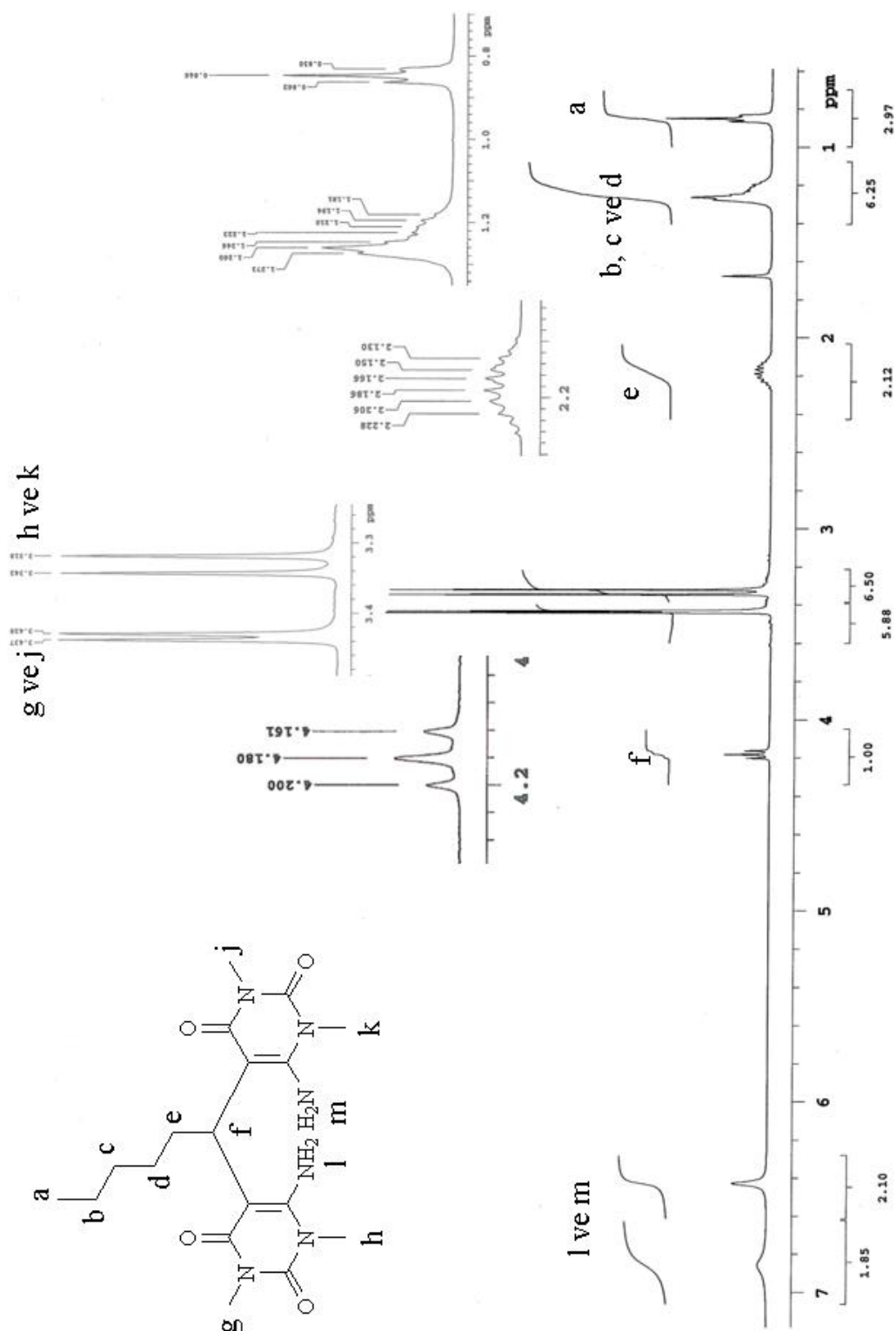
Ek 38 5,5'-Propilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu



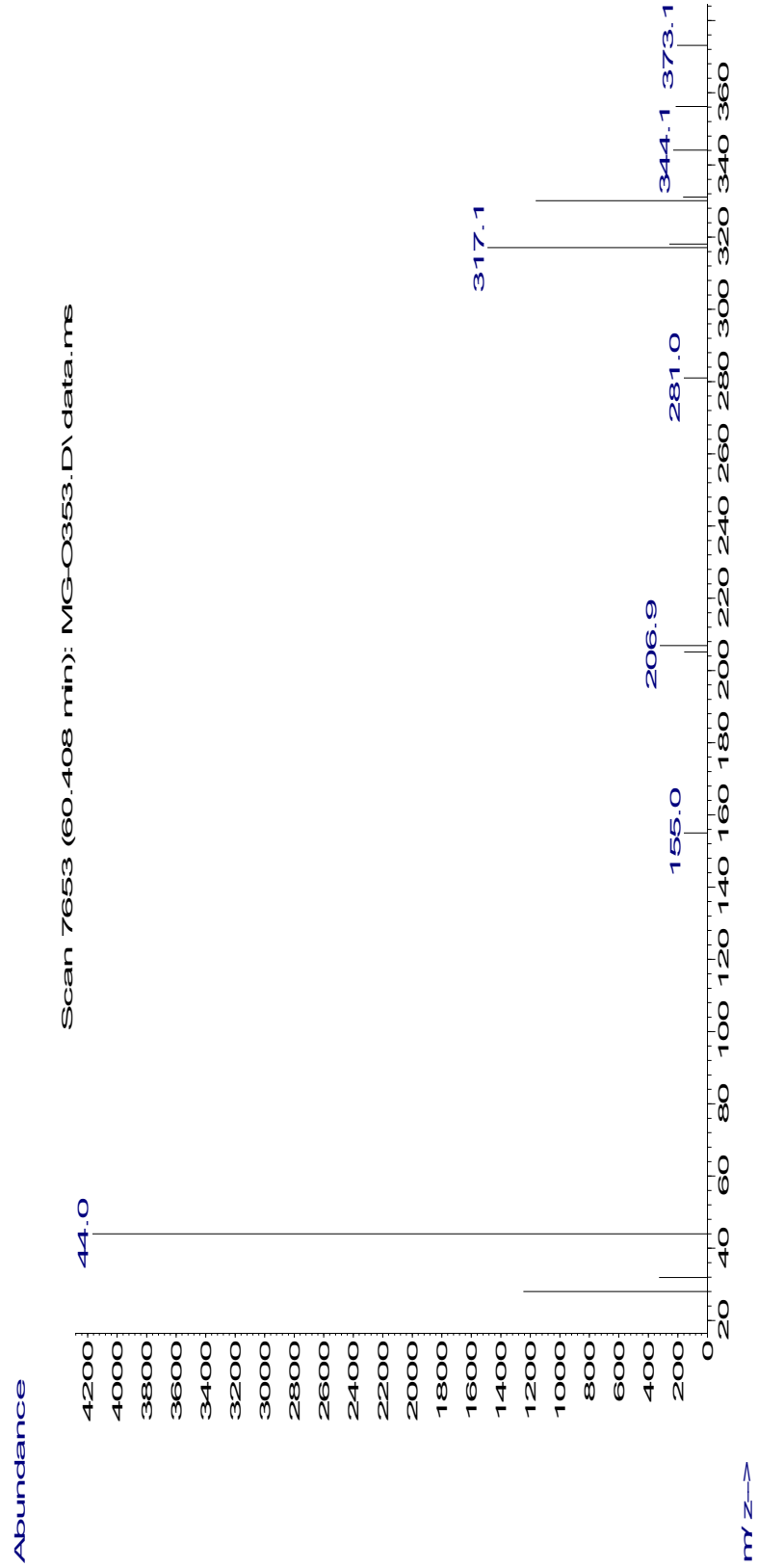
Ek 39 5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu



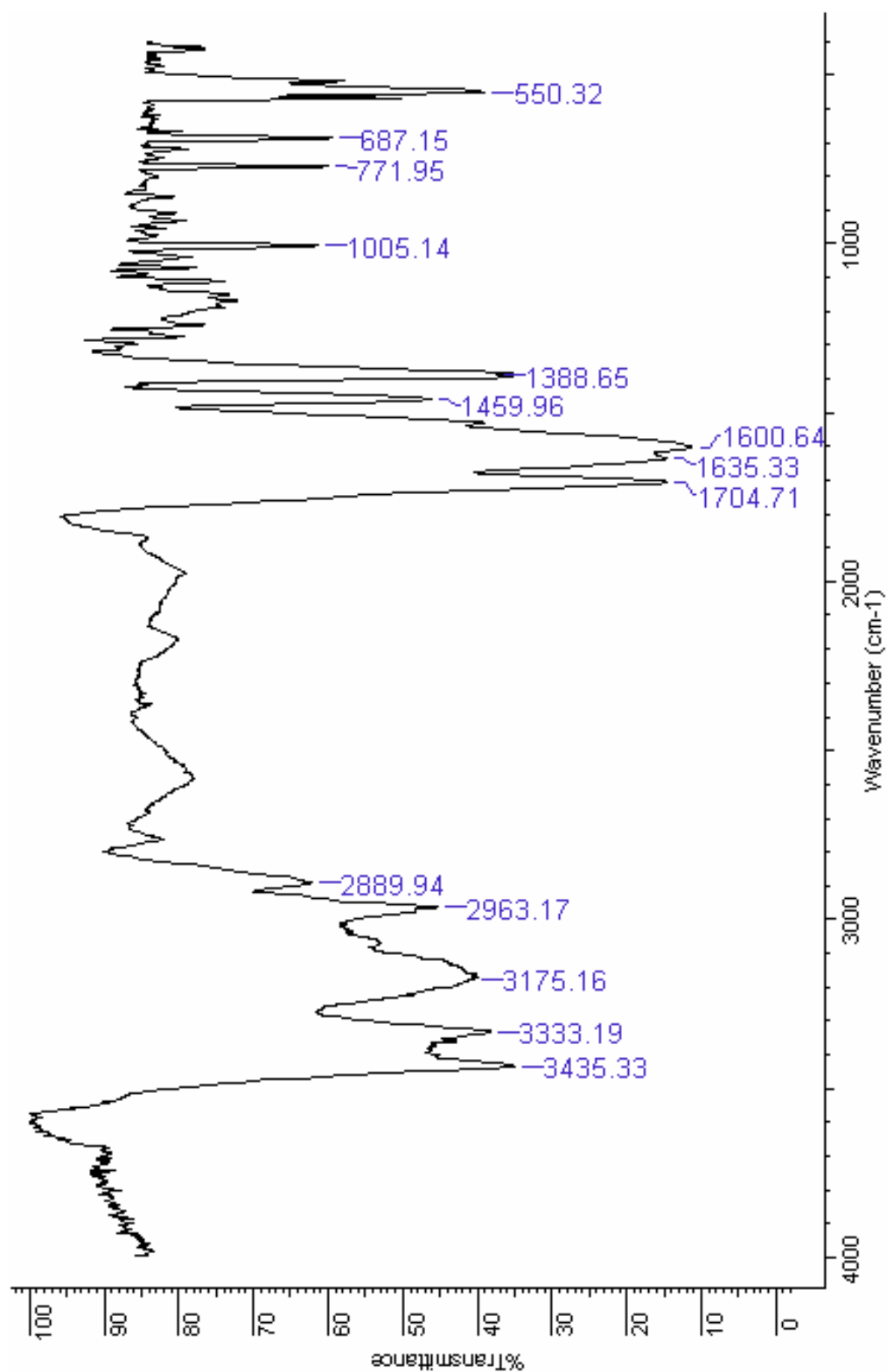
Ek 40 5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu



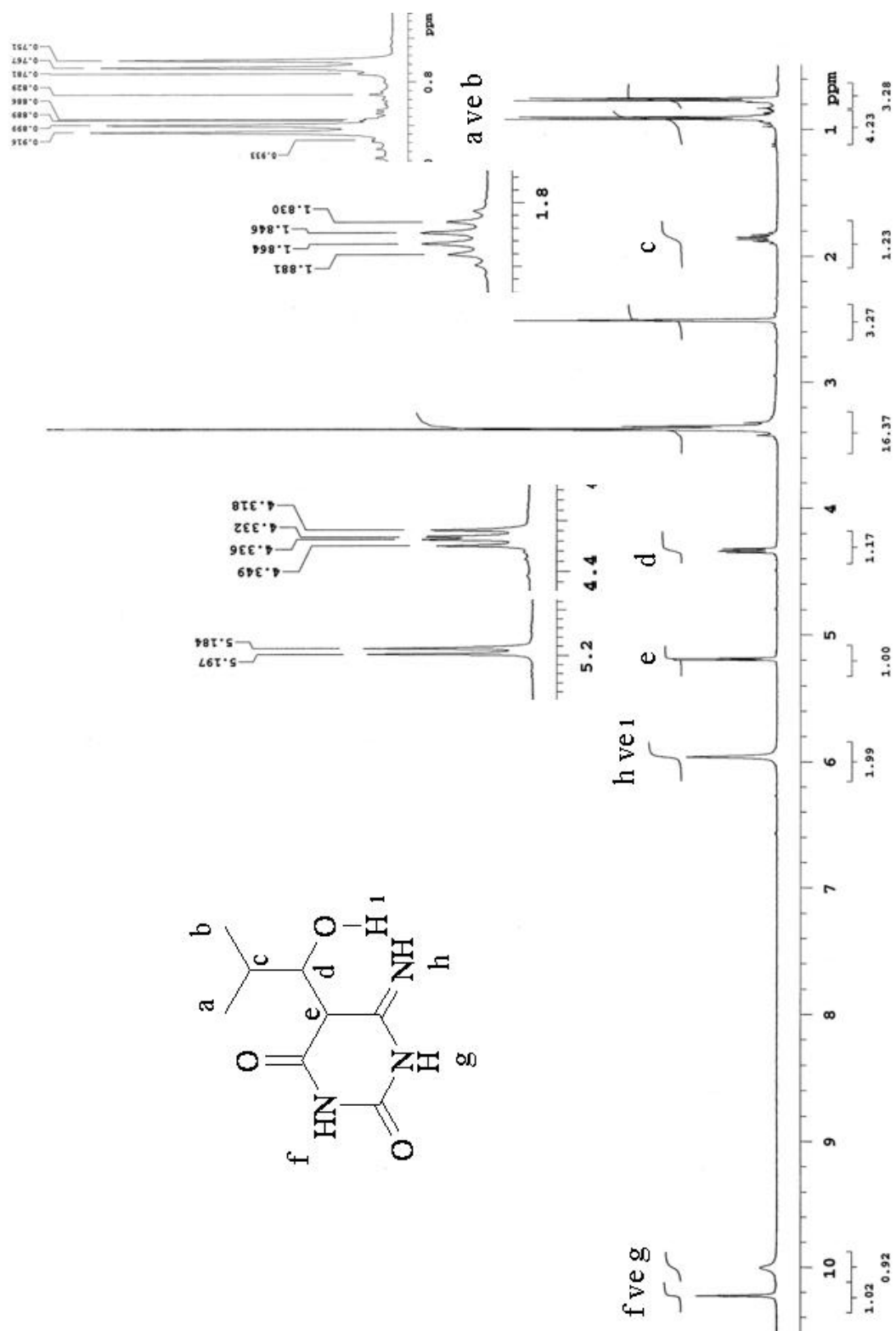
Ek 41 5,5'-Pentilmetilenbis(6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion)un kütle spektrumu



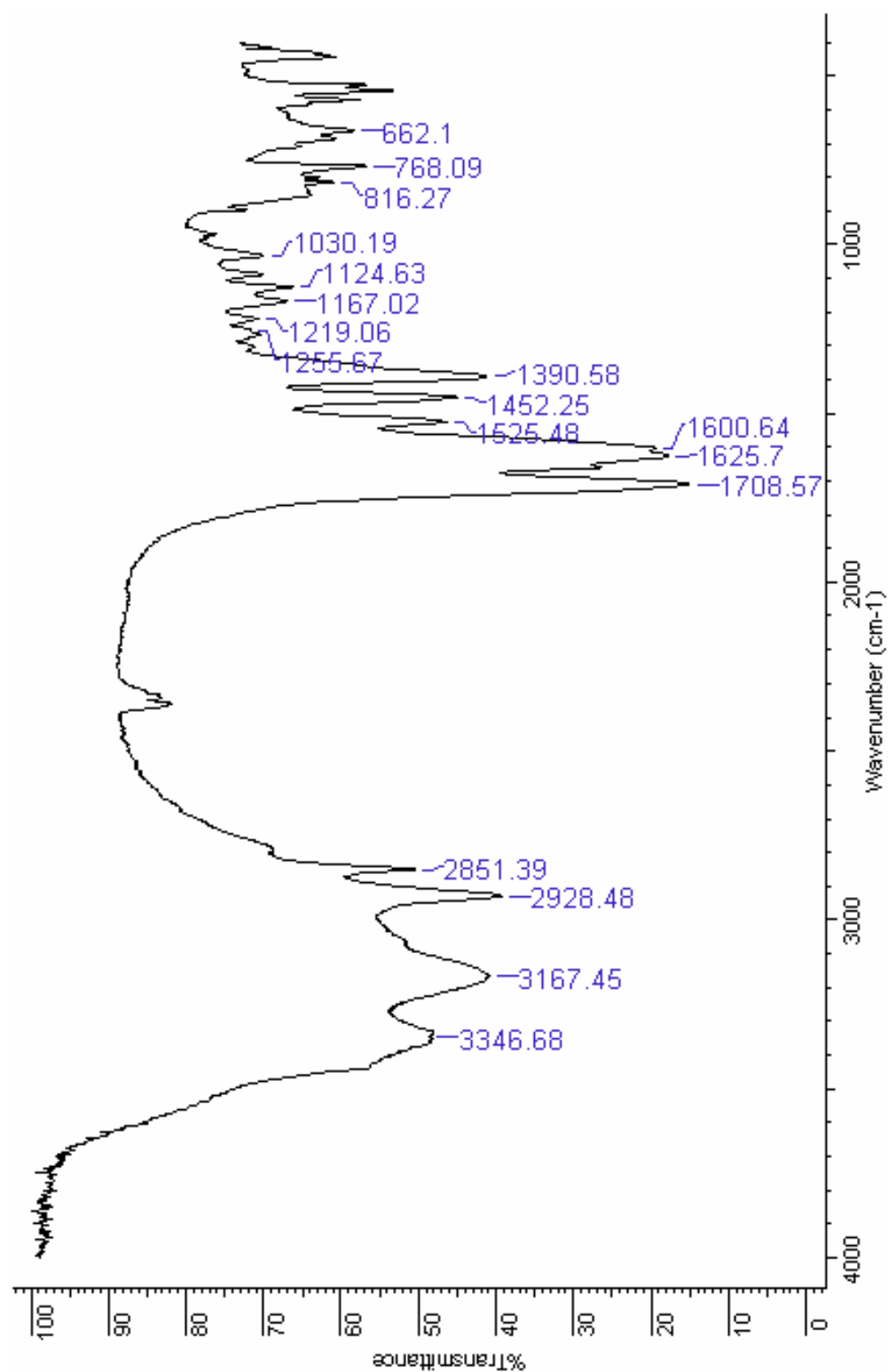
Ek 42 5-(1-Hidroksi-2-metilpropil)-6-iminopirimidin-2,4-dionun IR spektrumu



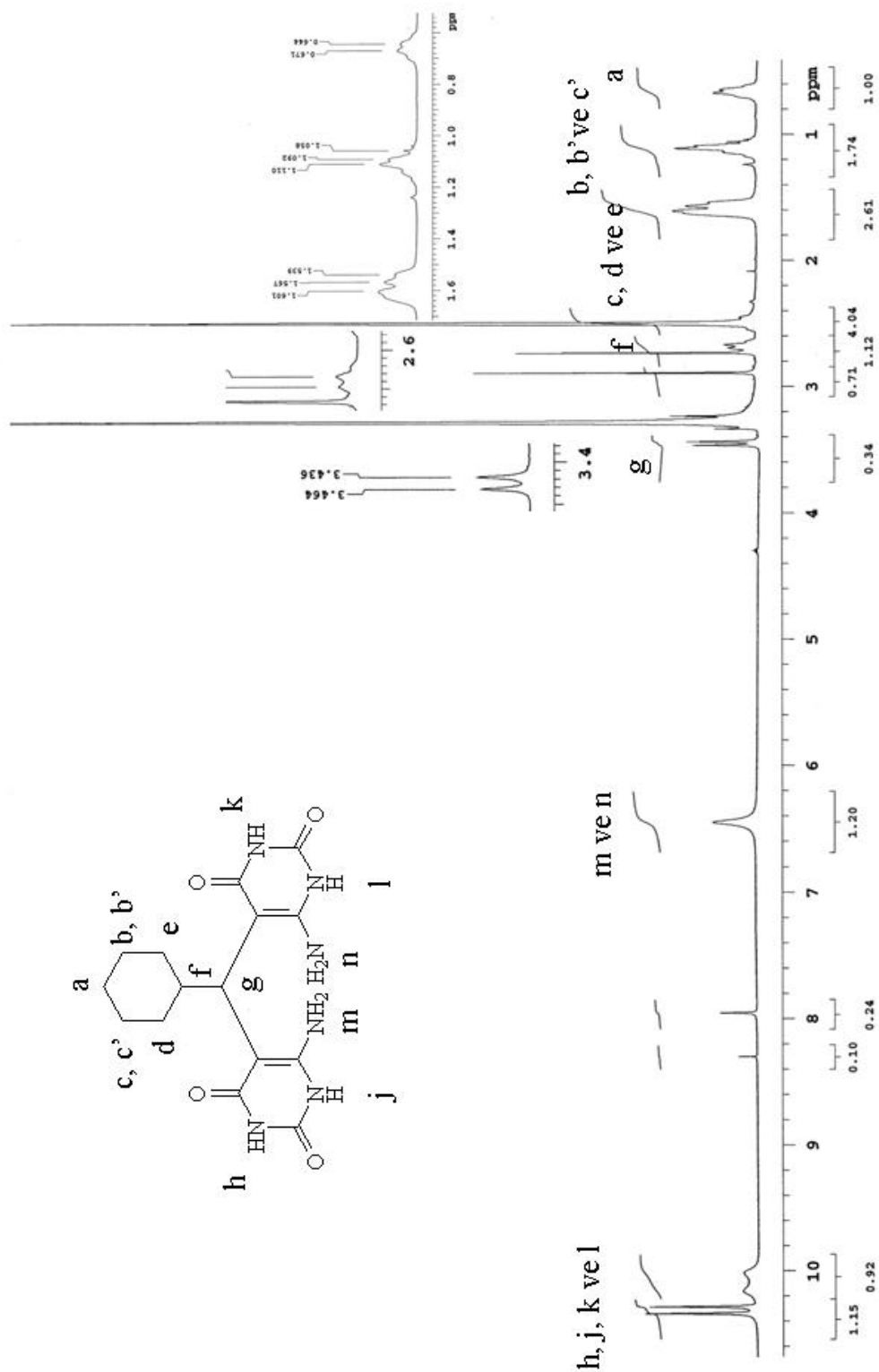
Ek 43 5-(1-Hidroksi-2-metilpropil)-6-iminopirimidin-2,4-dionun ^1H -NMR spektrumu



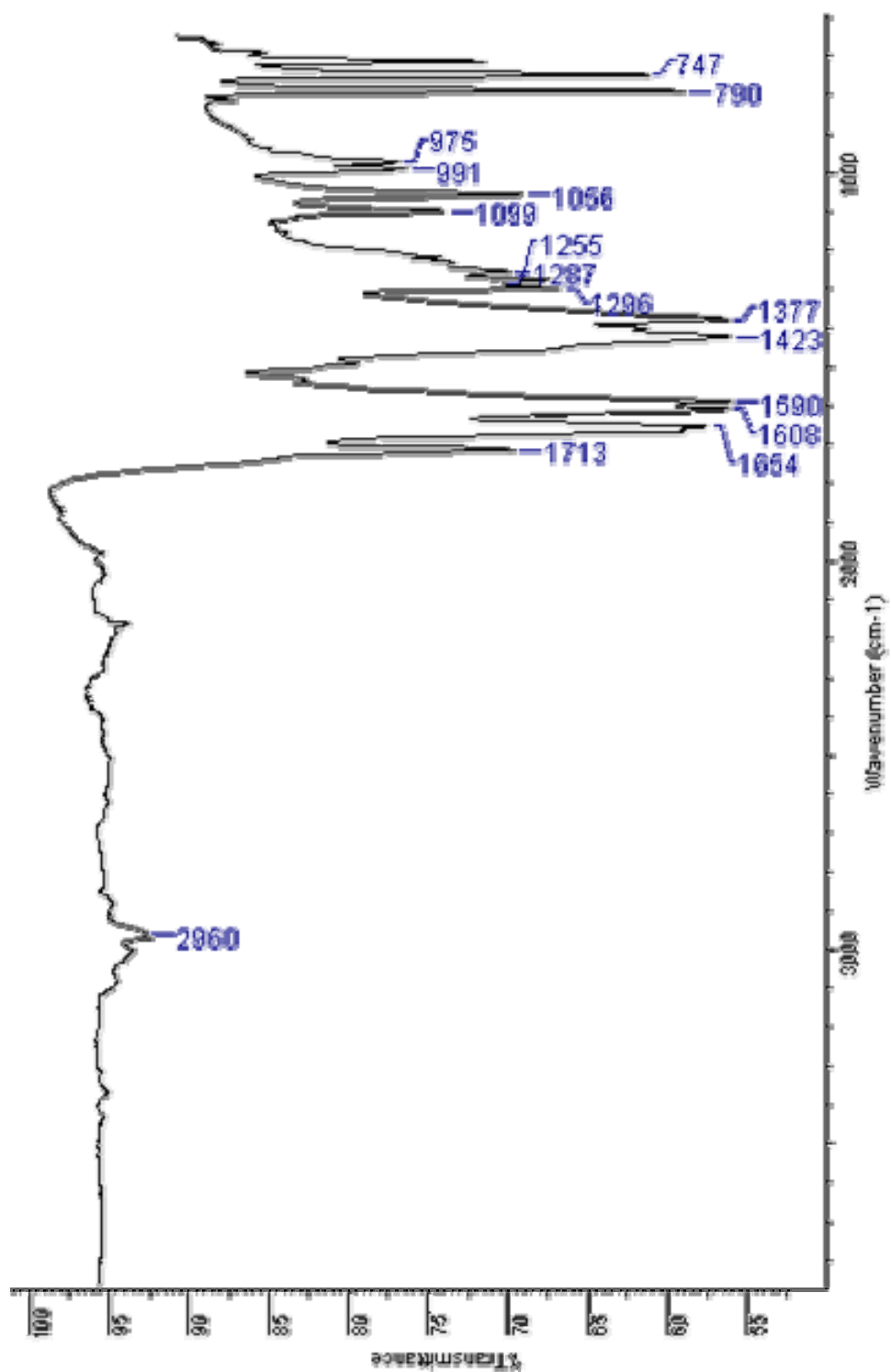
Ek 44 5,5'-Siklohekzilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion)un IR spektrumu



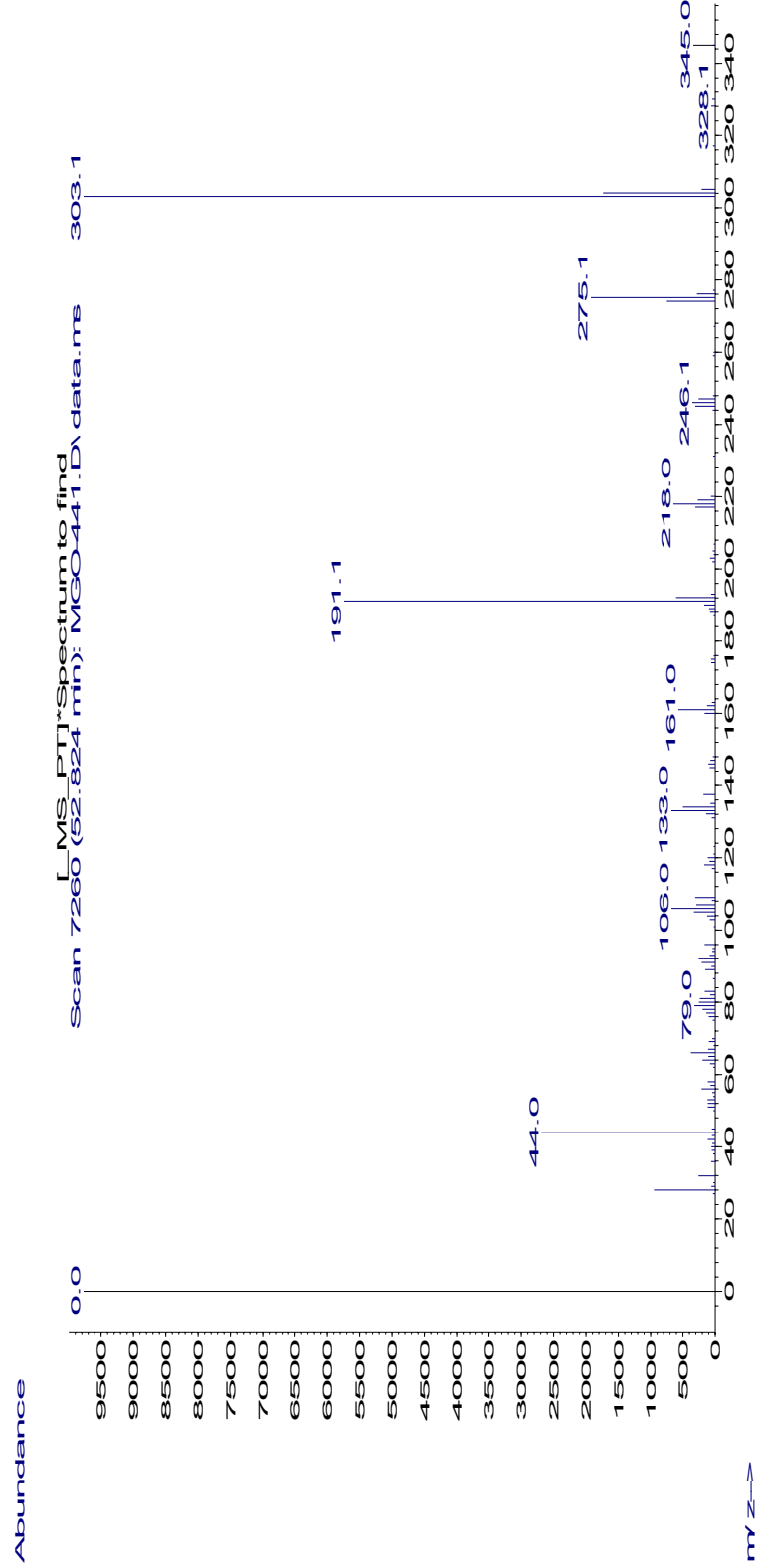
Ek 45 5,5'-Sikloheksilmetilenbis(6-aminopirimidin-2,4-dion)un ^1H -NMR spektrumu



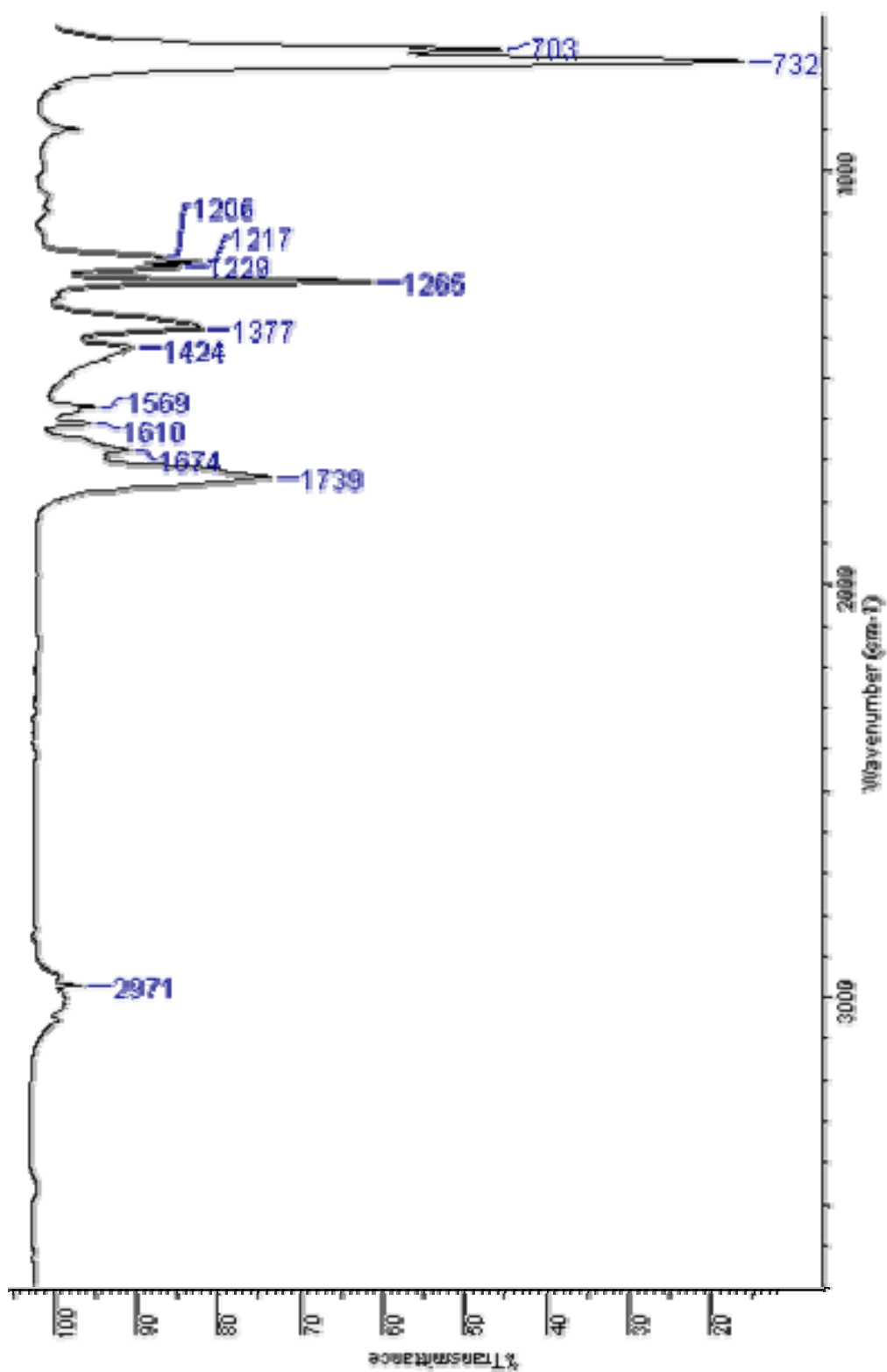
Ek 46 1,3,7,9-Tetrametil-5-(izopopil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun IR spektrumu



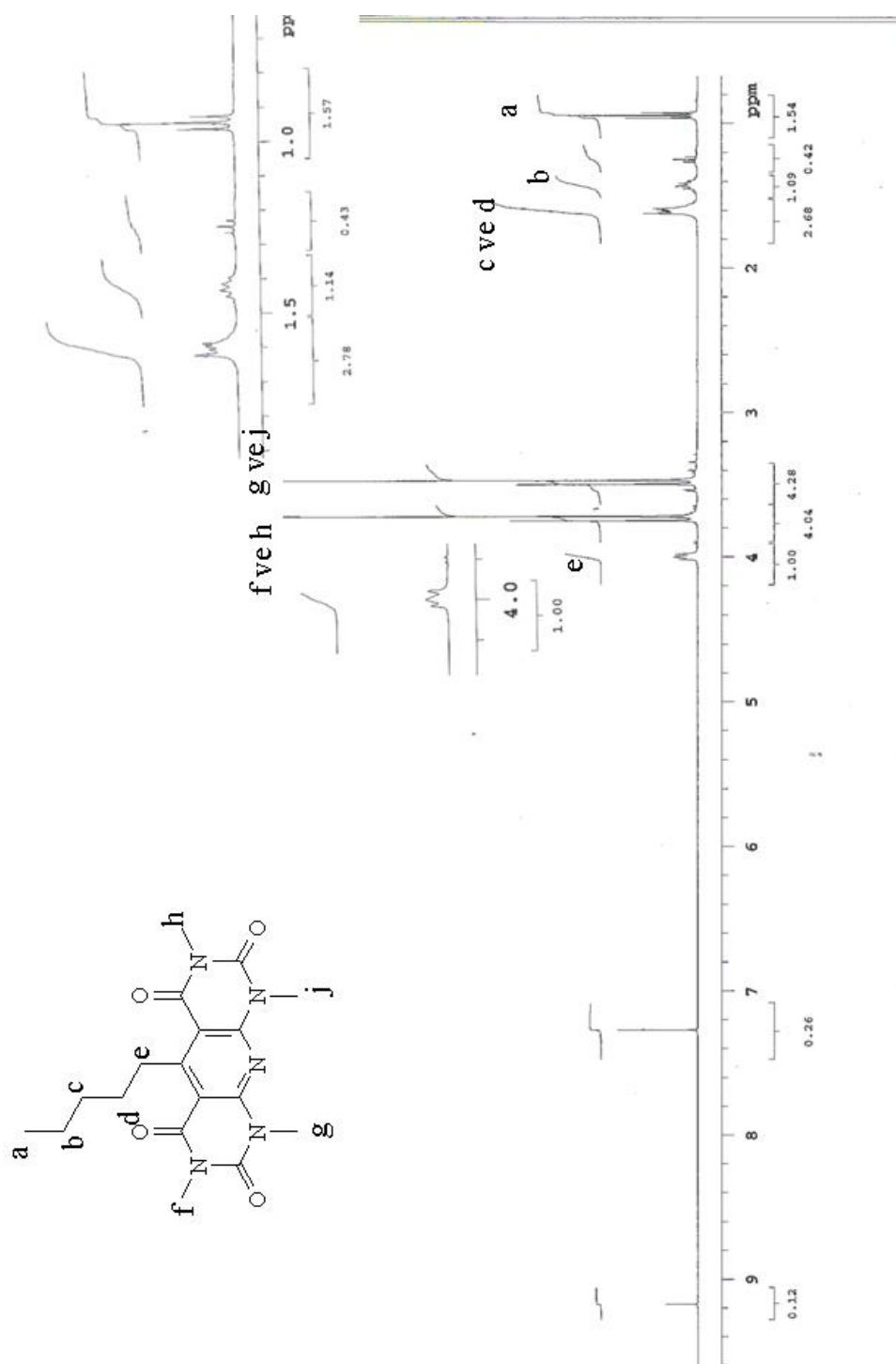
Ek 47 1,3,7,9-Tetrametil-5-(izopopil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun kütle spektrumu



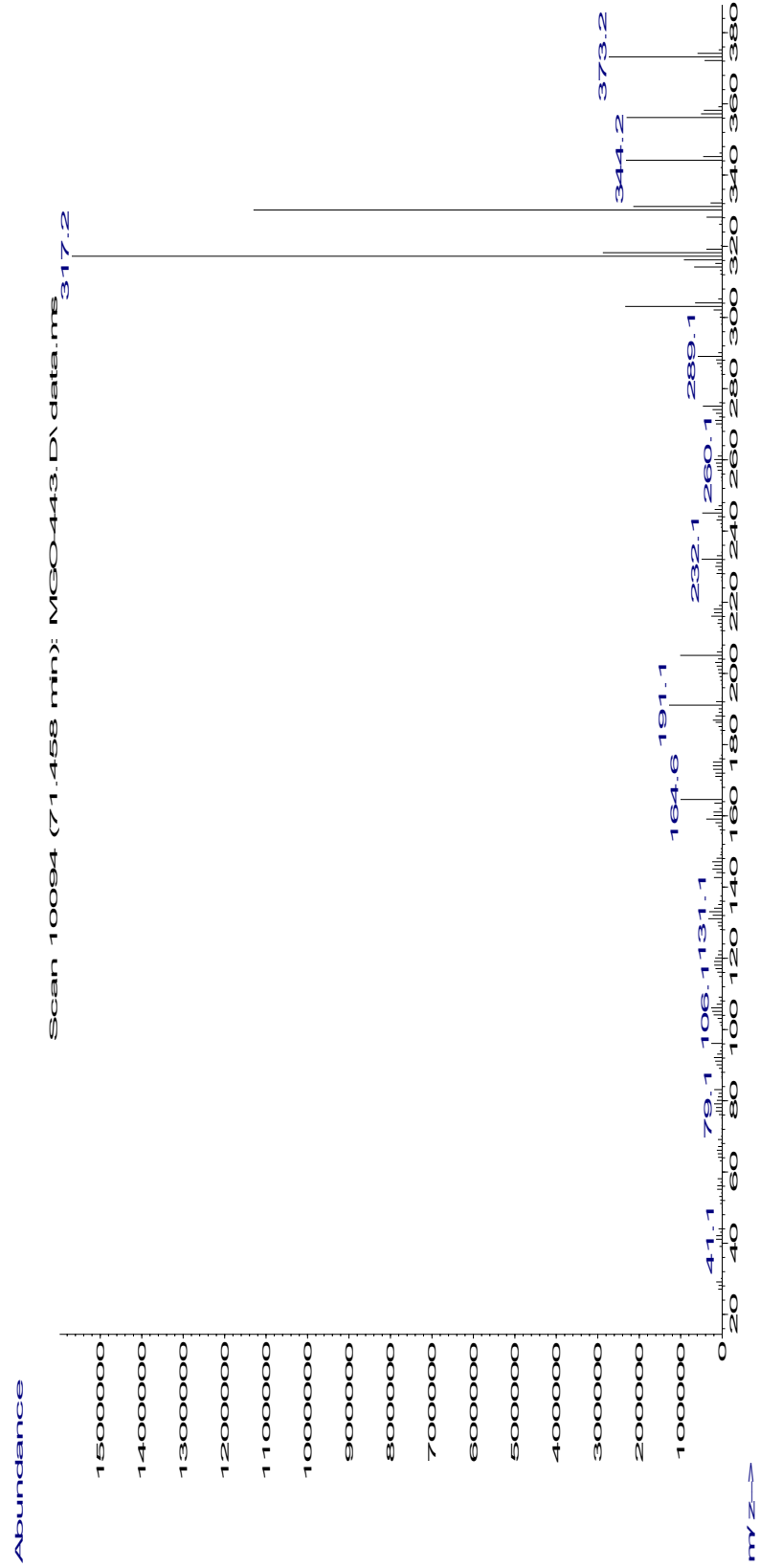
Ek 48 1,3,7,9-Tetrametil-5-(pentil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun IR spektrumu



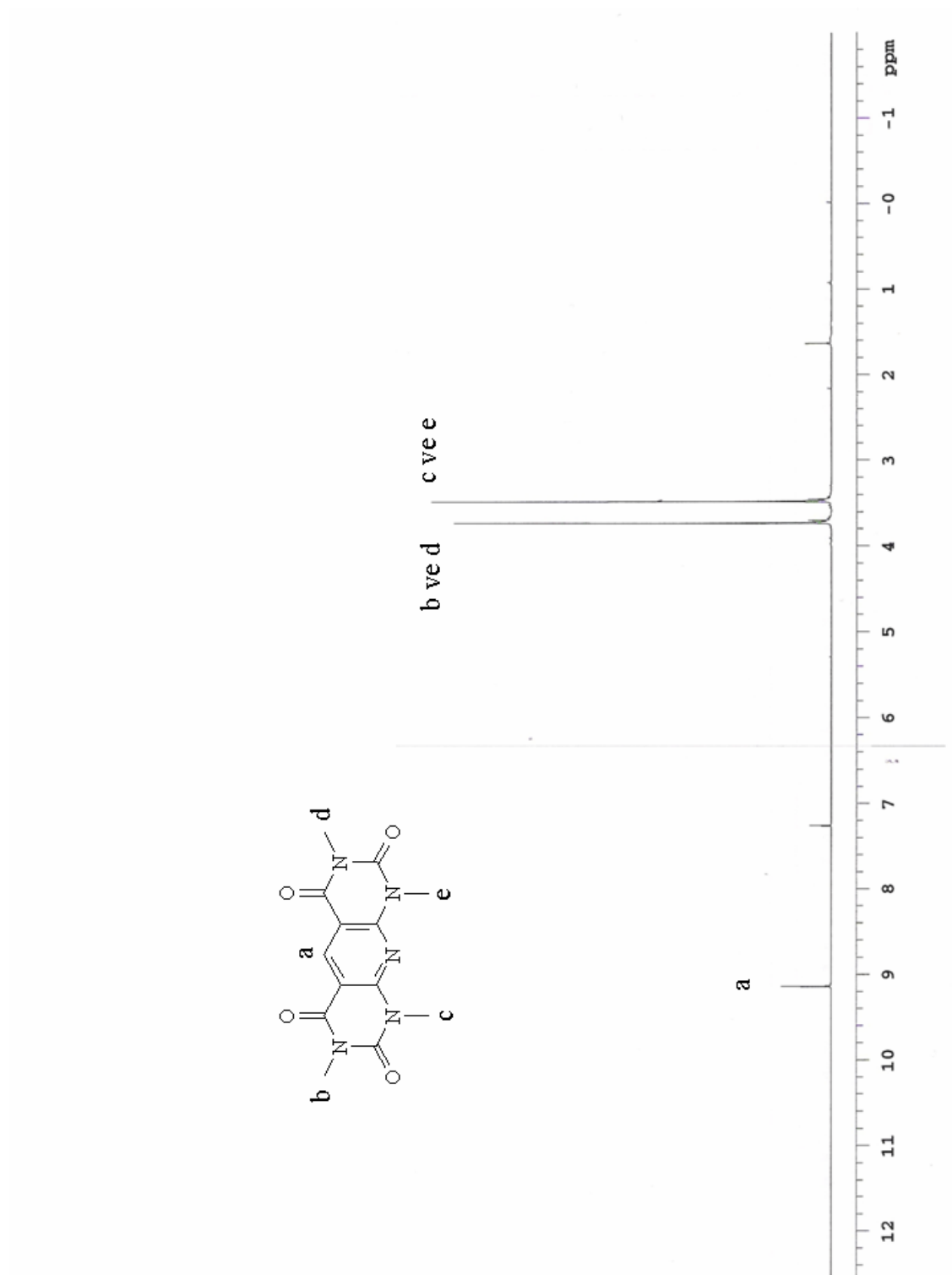
Ek 49 1,3,7,9-Tetrametil-5-(pentil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun ¹H-NMR spektrumu



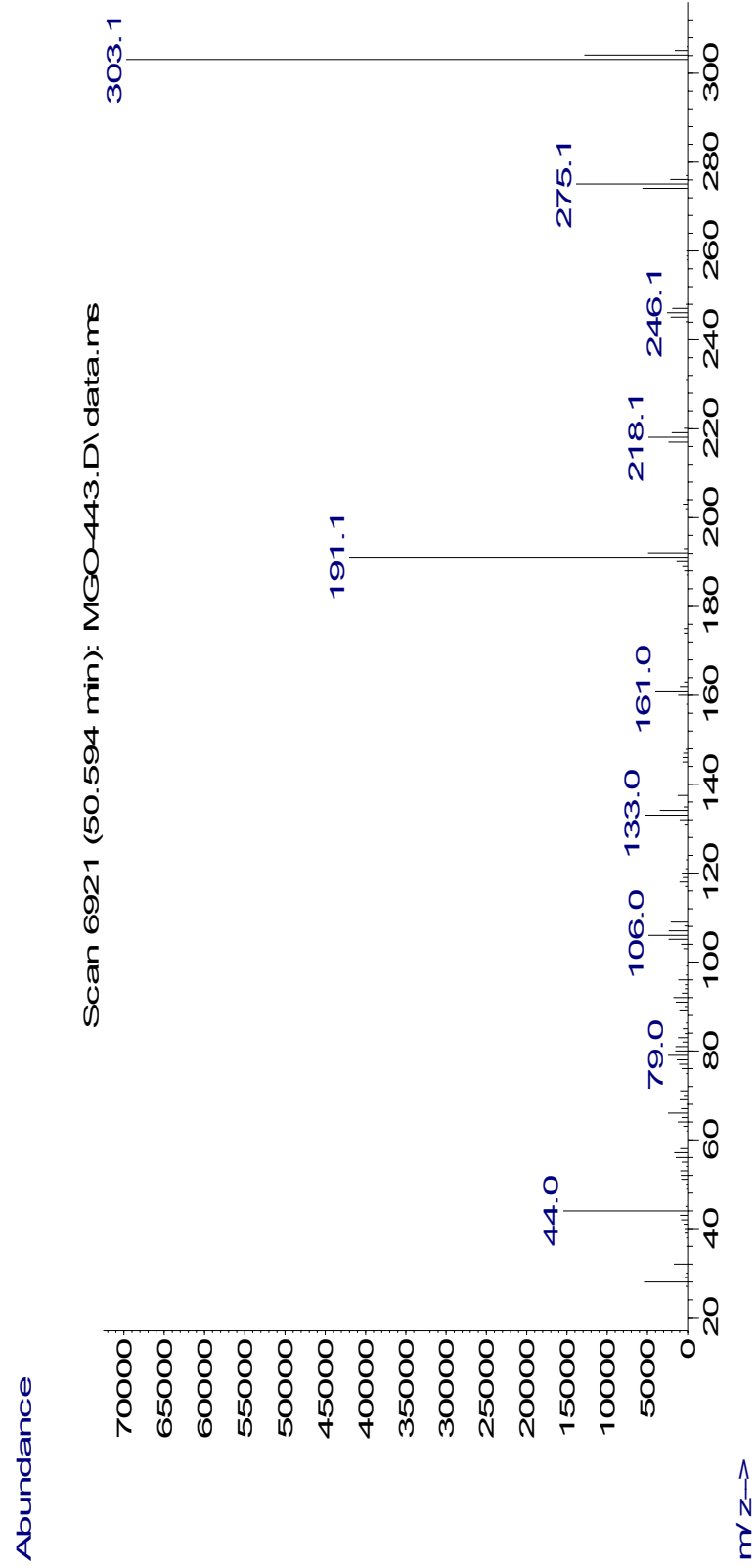
Ek 50 1,3,7,9-Tetrametil-5-(pentil)pirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-tetraonun kütle spektrumu



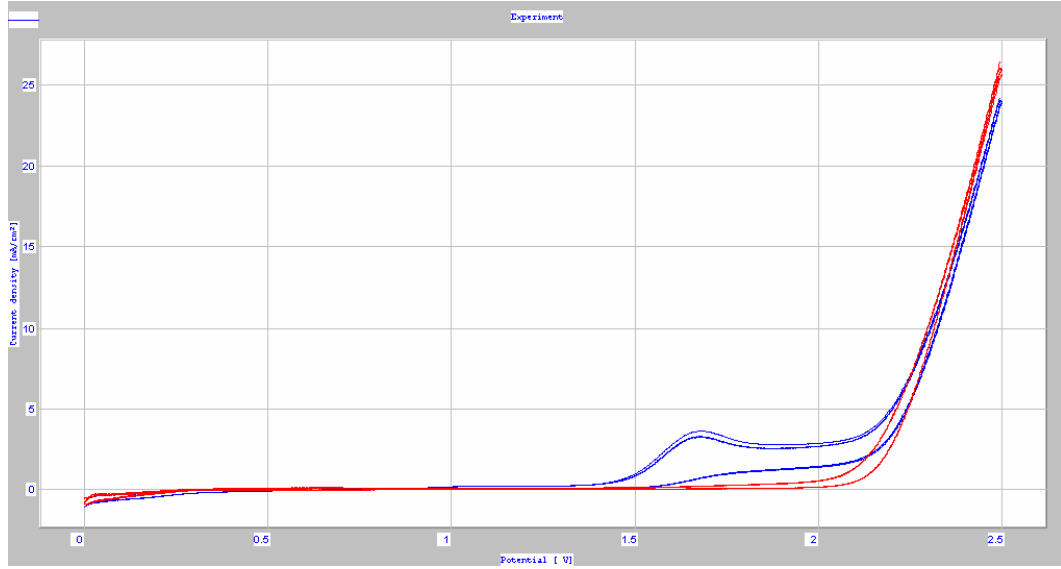
Ek 51 1,3,7,9-Tetrametilpirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-
tetraonun ^1H -NMR spektrumu



Ek 52 1,3,7,9-Tetrametilpirido[2,3-d:6,5-d']dipirimidin-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-
tetraonun kütle spektrumu

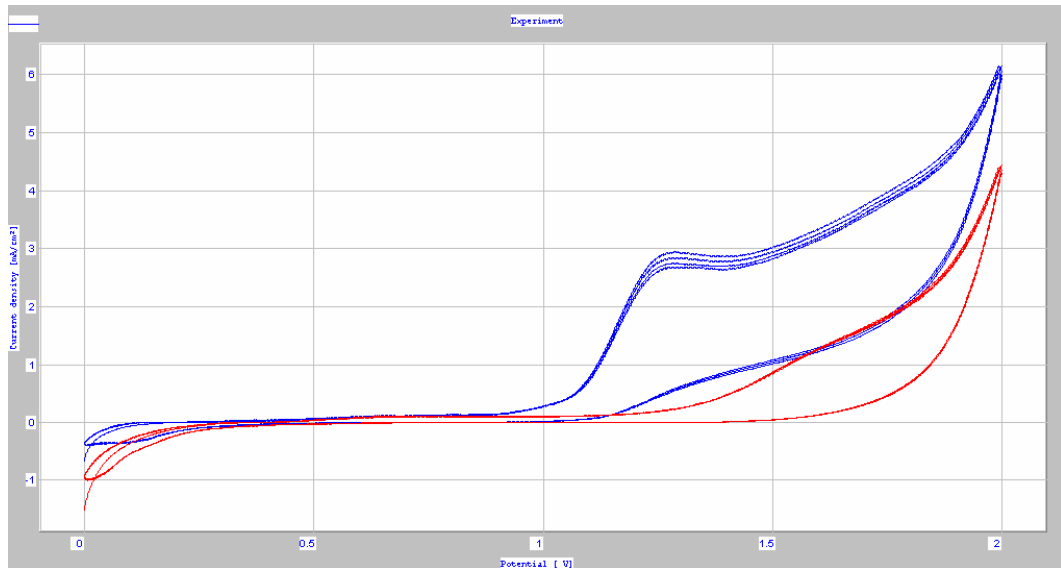


Ek 53 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun DMF / Bu₄NBF₄ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



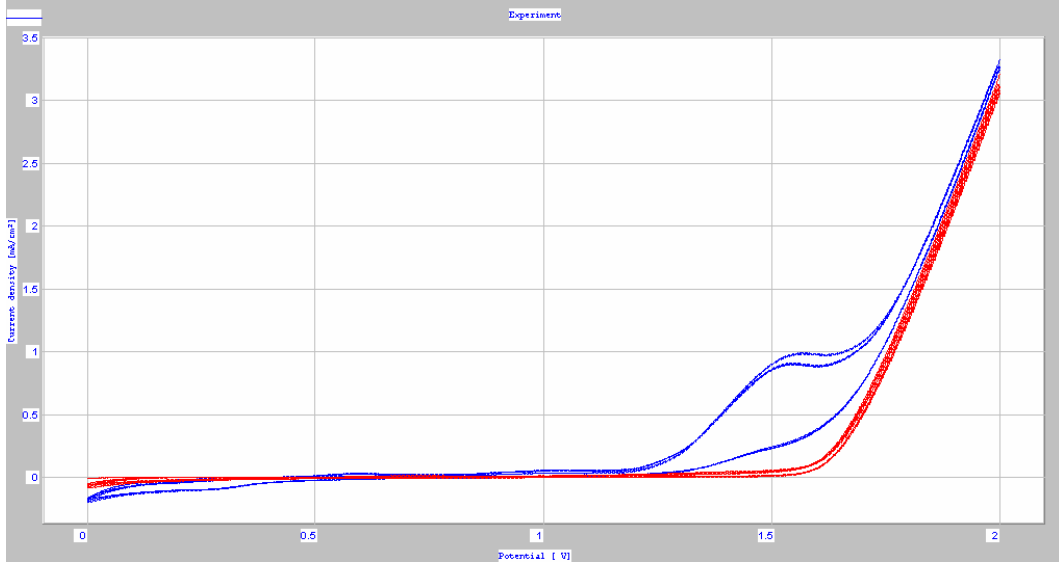
Çözücü sistemi / 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion

Ek 54 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun CH₃COOH / CH₃COONe₃ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



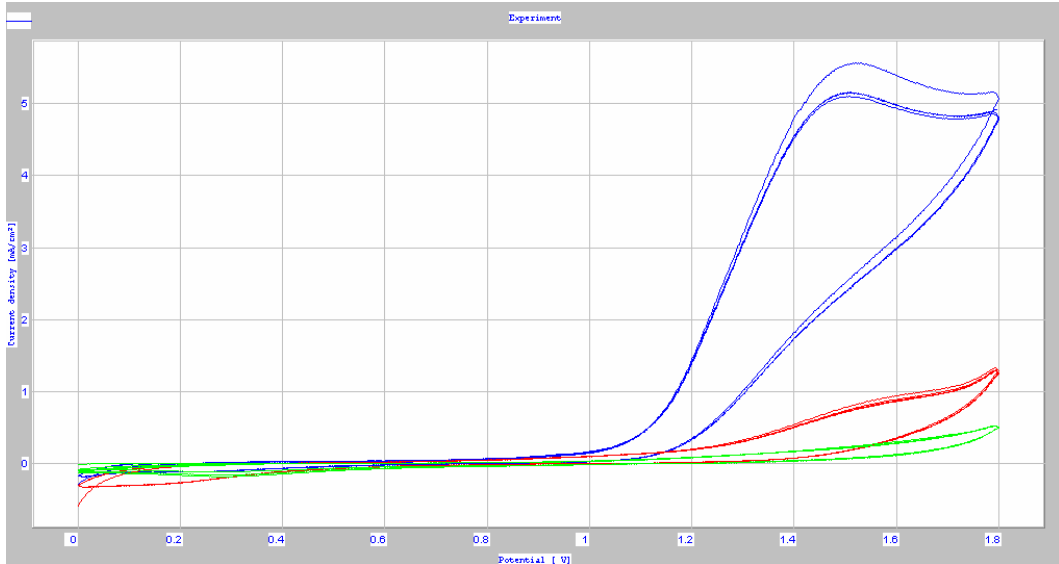
Çözücü sistemi / 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion

Ek 55 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dionun $\text{CF}_3\text{COOH} / \text{CF}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



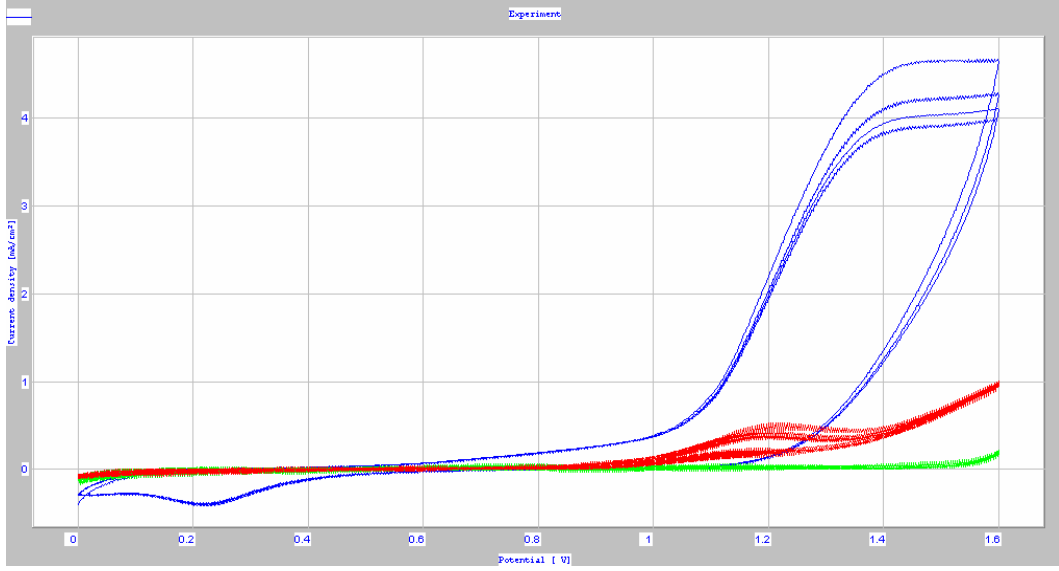
Çözücü sistemi / 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion

Ek 56 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve siklohekzenin DMF / Bu_4NBF_4 sistemi içerisinde alınan voltamogramı



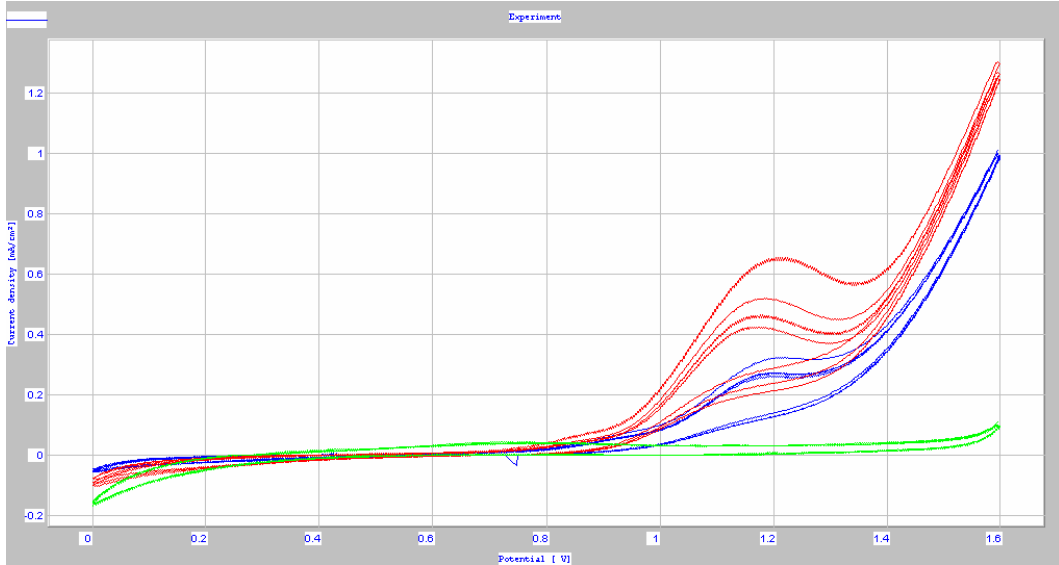
Çözücü sistemi / siklohekzen / siklohekzen + 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion

Ek 57 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve siklohekzenin CH_3COOH / $\text{CH}_3\text{COONEt}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



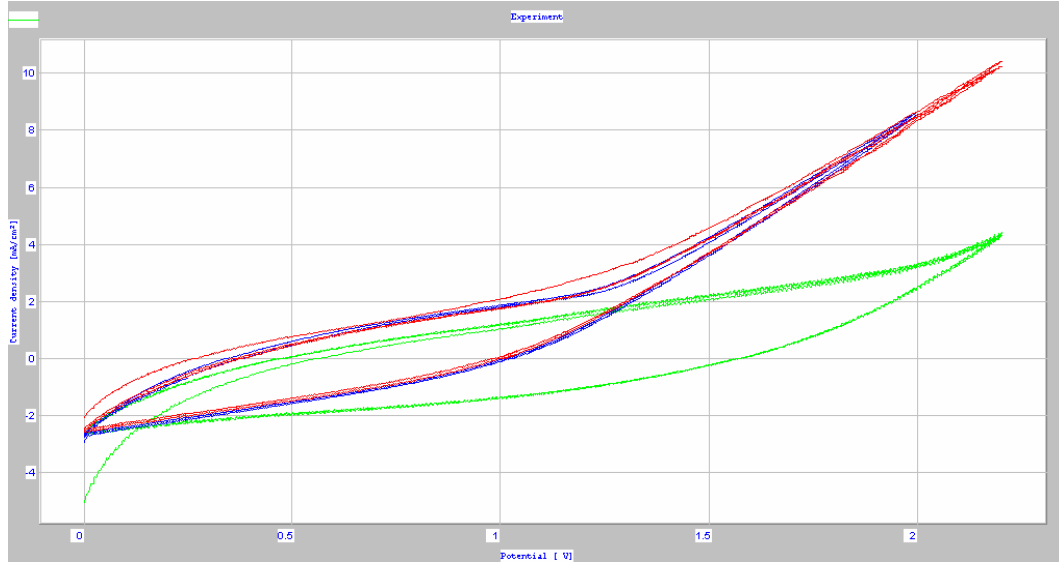
Çözücü sistemi / siklohekzen / siklohekzen + 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion

Ek 58 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve siklohekzenin CF_3COOH / $\text{CF}_3\text{COONEt}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



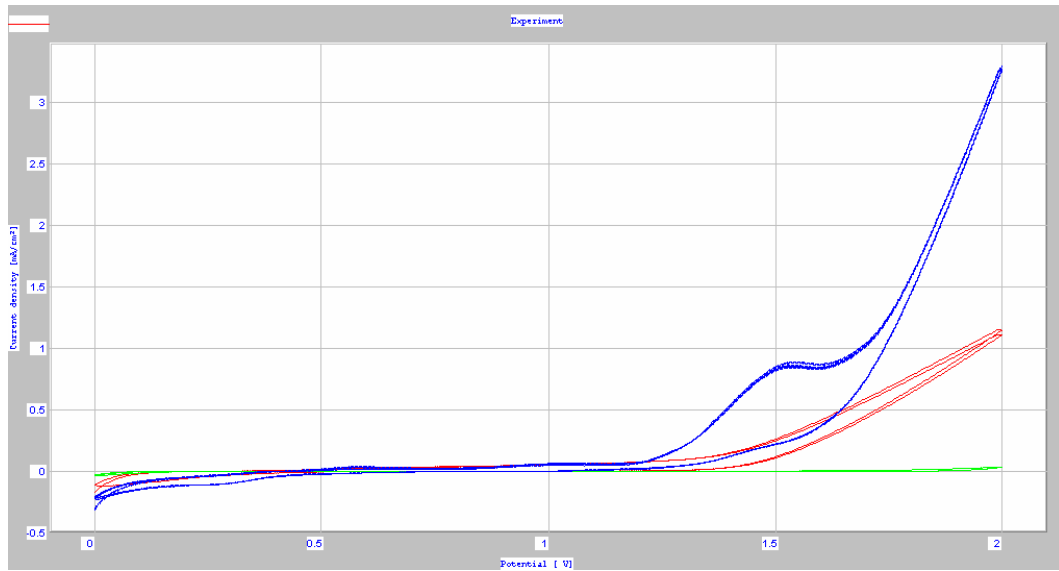
Çözücü sistemi / siklohekzen / siklohekzen + 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion

Ek 59 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve stirenin DMF / Bu₄NBF₄ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



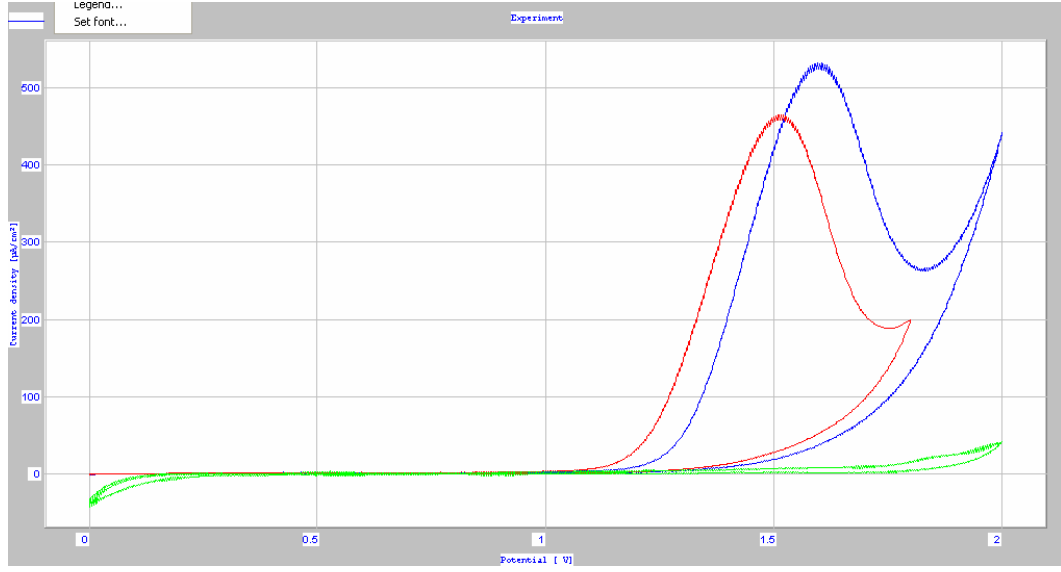
Çözücü sistemi / sitiren / 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion + stiren

Ek 60 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve stirenin CH₃COOH / CH₃COONe₃ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



Çözücü sistemi / sitiren / 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion + stiren

Ek 61 6-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion ve stirenin $\text{CF}_3\text{COOH} / \text{CF}_3\text{COONe}_3$ sistemi içerisinde alınan voltamogramı



Çözücü sistemi / sitiren / 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4-dion + stiren

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özlem AKAGÜNDÜZ

Doğum yeri : İstanbul

Doğum Tarihi : 25.03.1983

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Çorlu Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi (2001)

Lisans : Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü (2001-2005)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,
Kimya Anabilim Dalı (2005-Eylül 2008)

Katıldığı Kongreler

7. Elektrokimya Günleri, 2006, Hacettepe Üniversitesi, ANKARA

21. Ulusal Kimya Kongresi, 2007, İnönü Üniversitesi, MALATYA

22. Ulusal Kimya Kongresi, 2008, Doğu Akdeniz Üniversitesi, K.K.T.C