



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİRAL BARBİTÜRİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

MEHMET ÇETİNALP

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HATAY
OCAK-2015**



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİRAL BARBİTÜRİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

MEHMET ÇETİNALP

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HATAY
OCAK-2015**

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİRAL BARBİTÜRİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

MEHMET ÇETİNALP
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yrd. Doç. Dr. A. Ebru AYDIN danışmanlığında hazırlanan bu tez **07/01/2015** tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **OYBİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Yrd.Doç.Dr. A.Ebru AYDIN
Başkan

Yrd. Doç. Dr. Neslihan BEYAZIT
Üye

Doç.Dr. Zafer YÖNDEN
Üye

Kod No: 798

Prof. Dr. İsmail Hakkı KARAHAN
Enstitü Müdürü

Bu çalışma MKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 1204Y01

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

07/01/2015

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

MEHMET ÇETİNALP

ÖZET

KİRAL BARBİTÜRİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Özellikle ilaç endüstrisinde kullanılan kiral ilaçların farklı biyolojik aktiviteler sergilemesi ve farklı fizyolojik özelliklere sahip olması bu maddelerin araştırılmasını ve geliştirilmesini oldukça güncel ve önemli yapmaktadır. Asimetrik karbon atomu içeren kiral bileşiklerin biyolojik aktivitesinin çoğunlukla İlaçlarda enantiyomerlerden biri istenen aktiviteye sahipken, diğer enantiyomeri farklı ve zararlı farmakolojik özelliklere sahiptir. Kiral bileşiklerin kullanımıyla tek veya iki enantiyomer içeren ilaç ve ilaç hammaddelerinin sentezlenmesi bu tür çalışmalardaki temel hedeftir.

Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda, bu çalışmada, heterosiklik yapı ve kiral merkez içeren aldehitler kullanılarak barbitürik asit ile tepkimesi sonucu kiral barbitüratlar sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde pirol karbaldehitin (*R*) ve (*S*) enantiyomerleri sentezlenmiştir. Çalışmanın esas hedefi olan ikinci bölümde, ise bu sentezlenen aldehitler barbitürik asit ile tepkimeye sokularak yeni kiral barbitüratlar sentezlenmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise sentezlenen tüm bileşiklerin yapı analizleri ¹H-NMR, ¹³C-NMR teknikleriyle gerçekleştirilmiştir.

2015, 97 sayfa

Anahtar Kelimeler: Asimetrik, Barbitürik Asit, Kiral, Fizyolojik

ABSTRACT

SYNTHESIS OF THE CHIRAL BARBITURIC ACID DERIVATIVES

Chiral drugs especially used in pharmaceutical industry, demonstrate different biological activities and have different physiological properties this makes them current and important in aspect of the investigation of and development of these drugs. The biological activity of chiral compounds mostly containing asymmetric carbon atoms, it is clearly seen that one of the enantiomers is in the desired activity and the other enantiomer has a different and harmful pharmacological properties. By the use of chiral compounds to synthesize drugs and pharmaceutical raws containing one or both enantiomers is the basic goal of this kind of work.

In line with the literature research, in this study, it is aimed to synthesize chiral barbiturates carried out with the reaction between barbituric acid using a heterocyclic structure and aldehydes containing chiral centers.

This study consists of three parts. In the first part, enantiomers of pyrrole carbaldehyde, (*R*) and (*S*) were synthesized. In the second part including the main objective of the study, the new chiral barbiturated were synthesized with the reaction between the aldehydes and the barbituric acid. In the last part of the study, it is aimed to carry out the structural analysis of the whole compounds synthesized with the techniques of $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$.

2015, 97 pages

Key Words : Asymmetric, Barbituric Acid, Chiral, Physiological

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans ve tez çalışmaların planlanması ve yürütülmesinde hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana ışık tutan değerli danışman hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. A. Ebru Aydın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez projemize maddi destek sağlayan MKÜ BAP komisyonuna katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarı paylaştığım sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında beni büyük bir sabırla destekleyen, ve yaşam kaynağım olan değerli kıymetli sevgili aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı tüm kalbimle sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Barbitürik Asit.....	2
1.1.1. Genel Bilgi.....	2
1.1.2. Barbitürik Asidin Adlandırılması.....	3
1.1.3. Barbitürik Asidin Genel Sentez Yöntemi.....	4
1.1.3.1. Kondenzasyon Reaksiyonları.....	6
1.1.3.1.1. Knoevenagel Kondenzasyonu.....	6
1.1.3.1.2. Aldol Kondenzasyonu.....	9
1.2. Barbitürik Asitin Özellikleri.....	10
1.2.1. Barbitürik Asidin Fiziksel Özellikleri.....	10
1.2.2. Barbitürik Asidin Tautomerliği (Keto-Enol Tautomerliği).....	10
1.2.3. Barbitürik Asidin Rezonans Yapısı.....	12
1.3. Barbitürik Asidin Reaksiyonları.....	12
1.3.1. Barbitürik Asidin Halojenlenmesi.....	13
1.3.2. Barbitürik Asidin Açillendirilmesi, Alkillendirilmesi ve Dealkillendirilmesi.....	13
1.3.3. Barbitürik Asidin Yükseltgenmesi.....	15
1.3.4. Barbitürik Asidin Karbonil Bileşikleriyle Reaksiyonları.....	15
1.4. Kiralite.....	16
1.4.1. Enantiyomerik Olarak Saf Ürünleri Elde Etmek İçin Yollar.....	17
1.4.2. Asimetrik Sentez.....	18
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	20
3. MATERYAL METOD.....	34
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	35
3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	35
3.3. Deneysel Çalışma.....	35
3.3.1. 5-Kloropent-3-en-2-on 104 Bileşiğinin Sentezi.....	35
3.3.2. Kiral PiroL Sentezi.....	36
3.3.2.1. 2-Metil-1-((1 <i>R</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol (R)- 106 ve 2-Metil-1-((1 <i>S</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol (S)- 106 Bileşiklerinin Sentezi.....	36
3.3.3. <i>N</i> -Substitute PiroL Bileşiklerinin Formillenmesi.....	37
3.3.4. Kiral Barbitürat Sentezi.....	38
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	44
4.1. <i>N</i> -Substitute Kiral PiroL Türevlerinin Sentezi.....	46
4.1.1. 5-Kloropent-3-en-2-on 104 Bileşiğinin Sentezi.....	47

4.1.2.	2-Metil-1-((1 <i>R</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol (R)- 106 ve 2-Metil-1-((1 <i>S</i>)-1-feniletil)-(1 <i>H</i>)-pirol (S)- 106 Bileşiklerinin Sentezi.....	48
4.2.	<i>N</i> -Substitute Pirol Bileşiklerin Formillenmesi.....	50
4.2.1.	(<i>R</i>)-2-Metil-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (R)- 108 ve (<i>R</i>)-5-Metil-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (R)- 109 Bileşiklerinin Sentezi.....	52
4.2.2.	(<i>S</i>)-2-Metil-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (S)- 110 ve (<i>S</i>)-5-Metil-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (S)- 111 Bileşiklerinin Sentezi.....	56
4.3.	Kiral Barbitürat Sentezi.....	57
4.3.1.	(<i>R</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)- 112 Bileşiğinin Sentezi.....	58
4.3.2.	(<i>R</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)- 114 Bileşiğinin Sentezi.....	63
4.3.3.	(<i>S</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)- 116 Bileşiğinin Sentezi.....	68
4.3.4.	(<i>S</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)- 118 Bileşiğinin Sentezi.....	72
4.3.5.	Diastereomerik Barbitüratların Sentezi.....	77
4.3.5.1	(<i>R/S</i>)-1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion [(<i>R/S,R</i>)- 122, 123] Bileşiklerinin Sentezi.....	80
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	88
	KAYNAKLAR.....	93
	ÖZGEÇMİŞ.....	97

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. 1. Malonik asit ile ürenin tepkimesi sonucu barbitürik asit oluşum reaksiyonu.....	2
Şekil 1. 2. Barbitürik asidin adlandırılması	3
Şekil 1. 3. Barbitürik asidin önemli türevleri	4
Şekil 1. 4. Barbitürik asitin oluşum reaksiyonu	4
Şekil 1. 5. <i>N</i> -Substitue barbitürik asitlerin sentezi.....	5
Şekil 1. 6. Benzaldehit türevleri ile malonik asit türevlerinin knoevenagel reaksiyonu .	6
Şekil 1. 7. Malonik asit ile benzilidenbisamin'nin knoevenagel reaksiyonu.....	7
Şekil 1. 8. Malonik asit ile salisaldehitin reaksiyonu.....	7
Şekil 1. 9. Malonik asit ile aldehitin Knoevenagel reaksiyonu	7
Şekil 1. 10. Doymamış karboksilat sentezi	8
Şekil 1. 11. Aromatik aldehitlerle malonik asit türevlerinin knoevenagel reaksiyonu.....	8
Şekil 1. 12. Borodin ve Wurtz tarafından aldol reaksiyon dizisi	9
Şekil 1. 13. Barbitürik asitin keto-enol tautomerliği.....	11
Şekil 1. 14. Barbitürik asidin laktam-laktim tautomerliği	12
Şekil 1. 15. Barbitürik asidin rezonans keto yapısı.....	12
Şekil 1. 16. Barbitürik asidin rezonans enol yapısı.....	12
Şekil 1. 17. Barbitürik asitin halojenlenmesi	13
Şekil 1. 18. Disubstitue barbitürik asitlerin sentez yöntemi.....	14
Şekil 1. 19. 5,5-Dialkil barbitürik asit bileşiğinin dealkilasyonu.....	15
Şekil 1. 20. Barbitürik asitin metillendirilmesi	15
Şekil 1. 21. Barbitürik asidin yükseltgenmesi.....	15
Şekil 1. 22. Enantiyomerik olarak saf bileşikler elde etmek için yollar.....	17
Şekil 2. 1. Barbitürik asit ile gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının gelişimi.....	20
Şekil 2. 2. Barbitürik asidin aldehitlerin yanı sıra bazı aromatik ve heteroaromatik aldehitlerle reaksiyonu	21
Şekil 2. 3. Dietil-2-tiyobarbitürik asidin dimetilaminobenzaldehit ile olan reaksiyonundan oluşan bileşik.....	22
Şekil 2. 4. 5-(4',5'-dimetoksi-3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürik asitin oluşum reaksiyonu	23
Şekil 2. 5. Çiklik aktif metilen bileşiklerinin Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu.....	23
Şekil 2. 6. Barbitürik asit türevlerinin ile isatin'le reaksiyonundan oluşan dibarbitüratlar	24
Şekil 2. 7. 5-(Ariloza) barbitürik asit bileşiğini oluşum reaksiyonu.....	24
Şekil 2. 8. Barbitürik asitin nitrik asitle reaksiyonundan oluşan dinitroasetilüre bileşiği.....	25
Şekil 2. 9. Barbitürik asit ile aromatik aldehitlerin mikrodalga fırında Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonları.....	25
Şekil 2. 10. Mikrodalga altında 5-(arilproperiliden)-2,4,6-primidintrion sentezi	26
Şekil 2. 11. Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile mikrodalga altında 5-	

arilidenbarbitürik asit sentezi.....	26
Şekil 2. 12. 5-Benziliden 1-fenilbarbitürik asit sentezi.....	27
Şekil 2. 13. Barbitürik asit ile aromatik aldehytlerin Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonları.....	28
Şekil 2. 14. Barbitürik asit ile türevlerinin indol-3-karboksialdehit türevleri ile Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu.....	28
Şekil 2. 15. BiCl ₃ katalizörlüğünde 5-ariliden barbitürat sentezi.....	29
Şekil 2. 16. Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile 5-(indol-3-iliden)barbitürik asit sentezi.....	29
Şekil 2. 17. Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile 5-(tien-2-il-metiliden) barbitürik asit sentezi.....	30
Şekil 2. 18. 5-Kloro-benzobarbitüratın hazırlanması için sentez dizisi.....	30
Şekil 2. 19. 5-(4-(Metoksibenzil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion sentezi.....	31
Şekil 2. 20. Alifatik ketonlarla, barbitürik asitin indirgemeli alkilasyonu.....	32
Şekil 2. 21. Aromatik aldehytlerle, barbitürik asitin indirgemeli alkilasyonu.....	32
Şekil 2. 22. 5-Aril-1 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>d</i>]pirimidin-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)dion bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 2. 23. 1,3-Dimetilbarbitürik asitin iki adımda indigemeli alkilasyonu.....	33
Şekil 2. 24. Kiral merkeze sahip barbitüratların sentezi.....	33
Şekil 3. 1 Kimyasal Listesi.....	34
Şekil 4. 1. Retrosentez planı.....	46
Şekil 4. 2. 2,5-Dimetoksitetrahidrofuran ile amino asidin kondenzasyonu.....	47
Şekil 4. 3. Kiral pirolün sentezi.....	47
Şekil 4. 4. 5-Kloropent-3-en-2-on'un 104 sentezi.....	48
Şekil 4. 5. 5-Kloropent-3-en-2-on'un izomerleri 104a ve 104b	48
Şekil 4. 6. Kiral <i>N</i> -substitue pirolerin sentezi.....	49
Şekil 4. 7. Pirol halkasının 107 sentezi için mekanizma.....	49
Şekil 4. 8. 2-Metil-1-((1 <i>R</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirolun (R)- 106 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4. 9. 2-Metil-1-((1 <i>R</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirolun (R)- 106 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4. 10. 2-Metil-1-((1 <i>R</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol (R)- 106 formilasyonu.....	52
Şekil 4. 11. (<i>R</i>)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (R)- 108 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4. 12. (<i>R</i>)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-karbaldehit (R)- 108 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4. 13. (<i>R</i>)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (R)- 109 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 4. 14. (<i>R</i>)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (R)- 109 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	56
Şekil 4. 15. 2-Metil-1-((1 <i>S</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol (S)- 106 bileşiğinin formilasyonu... 56	56
Şekil 4. 16. (<i>R</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)- 112 bileşiğinin sentezi.....	58
Şekil 4. 17. (<i>R</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)- 112 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4. 18. (<i>R</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)- 112 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4. 19. (<i>R</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)- 113 bileşiğinin sentezi.....	60

Şekil 4. 20.	(<i>R</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-113 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Şekil 4. 21.	(<i>R</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-113 bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu	62
Şekil 4. 22.	(<i>R</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-114 bileşığının sentezi.....	63
Şekil 4. 23.	(<i>R</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-114 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu	64
Şekil 4. 24.	(<i>R</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-114 bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	65
Şekil 4. 25.	(<i>R</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-115 bileşığının sentezi.....	65
Şekil 4. 26.	(<i>R</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-115 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu.....	66
Şekil 4. 27.	(<i>R</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-115 bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu	67
Şekil 4. 28.	(<i>S</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-116 bileşığının sentezi.....	68
Şekil 4. 29.	(<i>S</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-116 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu	69
Şekil 4. 30.	(<i>S</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-116 bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	70
Şekil 4. 31.	(<i>S</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-117 bileşığının sentezi.....	70
Şekil 4. 32.	(<i>S</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-117 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu	72
Şekil 4. 33.	(<i>S</i>)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-117 bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	73
Şekil 4. 34.	(<i>S</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-118 bileşığının sentezi.....	73
Şekil 4. 35.	(<i>S</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-118 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 4. 36.	(<i>S</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-118 ¹³ C-NMR spektrumu.....	75
Şekil 4. 37.	(<i>S</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-119 bileşığının sentezi	75
Şekil 4. 38.	(<i>S</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-119 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu	76
Şekil 4. 39.	(<i>S</i>)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (S)-119 bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu.....	77
Şekil 4. 40.	1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-121 bileşığının sentezi.....	78
Şekil 4. 41.	1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-121 bileşığının ¹ H-NMR spektrumu.....	79
Şekil 4. 42.	1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (R)-121 bileşığının ¹³ C-NMR spektrumu	80
Şekil 4. 43.	Olası stereoizomeler.....	81
Şekil 4. 44.	Diastereomerik (<i>R/S</i>)-1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirol-2-	

il)metil)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion bileşiklerinin sentezi.....	81
Şekil 4. 45. Kiral merkeze komşu olan protonların gösterimi	82
Şekil 4. 46. (<i>R/S</i>)-1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil) pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (<i>R/S,R</i>)-122 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	84
Şekil 4. 47. (<i>R/S</i>)-1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil) pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (<i>R/S,R</i>)-122 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	85
Şekil 4. 48. (<i>R/S</i>)-1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil) pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (<i>R/S,R</i>)-123 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	86
Şekil 4. 49. (<i>R/S</i>)-1-Metil-5-((5-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil) pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (<i>R/S,R</i>)-123 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	87

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

DMF

Dimetilformamit

HCl

Hidroklorik asit

DMSO

Dimetil sülfoksit

CTMAB

Setiltrimetilamonyum bromür

1. GİRİŞ

Pirimidin ve türevleri, organik kimyanın oldukça hızlı gelişme gösteren ve gün geçtikçe önemini arttıran bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi atomlardan bir ya da daha fazla sayıda içeren heterohalkalı bileşikler, doğada yaygın halde bulunmakta olup, hem endüstrinin çeşitli alanlarında hem de tıpta kullanılmaktadırlar. Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların bir çoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaştırılmıştır. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler bu tür özelliklere sahip bileşikleri bünyesinde bulundurmaktadır (Akıncı, 2005).

Yapılarında heteroatom olarak iki tane azot içeren barbitürik asit ve türevlerinin hipnotik, sedatif ve anestetik ilaçlar gibi klasik tıbbî uygulamalarının yanı sıra, özellikle son yıllarda anti-tümör, anti-kanser, anti-osteoporosis gibi uygulamalarda da kullanıldıkları bilinmektedir. Geçen 30 yıllık süreçte ilaçlar, tarımsal ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi yararlı kimyasal maddelere ve sıvı kristaller ve polimerler gibi materyal bilimi için gerekli enantiyomerik olarak saf bileşiklere olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Bornscheuer, 1999; Liese, 2001).

Biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasemik karışımlara göre çok daha etken oldukları görülmektedir (Schmid, 1998).

Ayrıca bir veya iki enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin bulunmaması da etken maddelerde bu enantiyomerlerin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır. Kiral bir ilaç etken maddesinin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir (Stamatis, 1993). Bunun sonucu olarak biyolojik sistemler ve ilaçlar arasındaki kiral tanınma oldukça önemlidir. Örneğin softenon isimli bileşiğin (*R*)-enantiyomeri yatıştırıcı özellikte iken (*S*)-enantiyomeri embriyoda bozukluğa yol açar. Diğer bir örnekte ise, bir terpen türevi olan ve turuncgillerin kabuklarında bulunan limonenin (*S*)-enantiyomeri limon kokusu verirken (*R*)-enantiyomeri portakal kokusu vermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı yeni asimetrik sentez metotlarının geliştirilmesine duyulan ihtiyaç artmıştır ve son

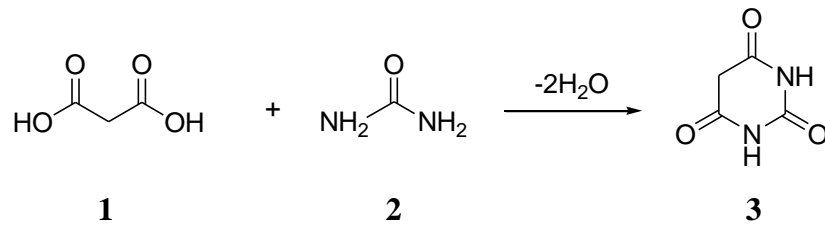
yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır (Kilenyi, 1992).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bileşiklerin yapıları temel olarak visinal donor atom içeren temel yapı birimlerinde oluşmaktadır. Bu tür çalışmaların amacı birçok endüstride özellikle ilaç endüstrisinde kullanılan kiral bileşiklerin geliştirilmesi, farklı tepkimelerde uygulanabilirliğinin sağlanması ve yüksek verimli optikçe saf enantiyomerin sentezi oluşturmaktadır. Bu çalışmalar, geliştirilen kiral bileşiklerin geçiş metallere organometalik bileşiklerle oluşturduğu katalizörlerin varlığında gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda enantiyomer seçiciliği yüksek, endüstriyel uygulanabilirliği olan, yüksek verimle çalışan, düşük maliyeti olan ve çevre dostu yeni kiral bileşikler geliştirilmeye çalışılmıştır.

1.1. Barbitürik Asit

1.1.1. Genel Bilgi

Karbonil bileşiklerinin hidrokspirimidin türevleri ile kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın son yıllarda önemli bir alanını oluşturmuştur. Hidrokspirimidin yapısında olan barbitürik asit **3**, malonik asit **1** ile ürenin **2** reaksiyonu sonucu sentezlenmektedir (Şekil 1.1).



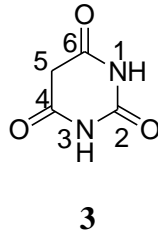
Şekil 1. 1. Malonik asit ile ürenin tepkimesi sonucu barbitürik asit oluşum reaksiyonu

Barbitürik asit ve türevleri farmakolojide önemli bir yere sahip olup, hipnotik, sedatif ve anestetik ilaçlar gibi klasik tıbbî uygulamalarının yanı sıra, özellikle son yıllarda yapılan yayınlarda belirtildiği üzere anti-tümör, anti-kanser, anti-osteoporosis gibi uygulamalara başlanmış olması açısından biyolojik aktiviteleri son derece geniş bir spektrum göstermektedir (Jursic, 2001).

1.1.2. Barbitürük Asidin Adlandırılması

Heterohalkalı bileşiklerin IUPAC kurallarına uygun olarak adlandırılmalarında Hantzsch-Widman sisteminden yararlanılmaktadır. Bu sisteme göre, barbitürük asit iskeleti 1 ve 3 konumlarında azot atomlarını içeren doymamış karakterde 6 üyeli bir halkaya sahip olduğu için “1,3-diazin” ya da IUPAC’in de kabul ettiği “pirimidin” genel ismini almaktadır.

Barbitürük asit **3** ve türevleri 2, 4 ve 6 konumlarında üç tane karbonil grubu içerdikleri için, keton yapısına sahiptirler ve adlandırma yapılırken üç tane keton anlamına gelen –trion ekini almakta; 1, 3 ve 5 konumlarında ekstra hidrojen atomları içerdikleri için pirimidin-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)trion şeklinde adlandırılmaktadırlar. Bu bileşiğe, kısaca, IUPAC tarafından da kabul edilmiş olan “barbitürük asit” adı verilmektedir (Şekil 1.2).

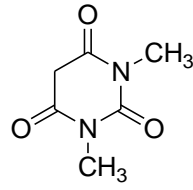


Şekil 1. 2. Barbitürük asidin adlandırılması

Aşağıda gerek bilimsel yayınlarda gerekse ticari amaçlı olarak kullanılan isimleri ayrı ayrı verilmiştir.

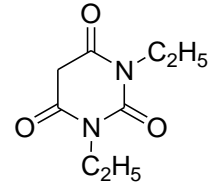
Barbitürük asit	6-Hidroksiurasil
Malonilüre	2,4,6-Pirimidintriol
2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-pirimidintrion	2,4,6-Trihidroksipirimidin
Trioksoheksahidropirimidin	

Herhangi bir substituent varlığında, substituentin konumu da belirtilerek bileşik, ya pirimidintrion ya da barbitürük asit türevi olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.3).



1,3-Dimetilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)trion

4



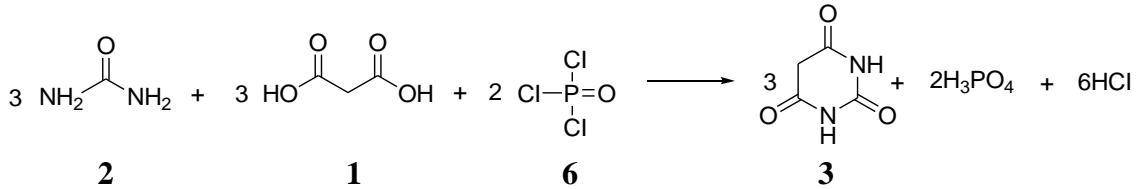
1,3-Dietil-dihidropirimidin-
4,6(1*H*,5*H*)dion

5

Şekil 1. 3. Barbitürük asidin önemli türevleri

1.1.3. Barbitürük Asidin Genel Sentez Yöntemi

Barbitürük asit ilk kez 1864 yılında, Alman kimyacı Adolf von Baeyer tarafından üre (hayvan dışkı ürünü) ile malonik asidin (elma asidinden türeyen) reaksiyonu sonucu sentezlenmişse de, ilk kez 1879 yılında Fransız kimyacı Edouard Grimaux tarafından yayınlanmıştır. Bu reaksiyonda, fosfor oksiklorür yerine asetik anhidridi de kullanılabilir (Şekil 1.4) (Munoz, 2005).



Şekil 1. 4. Barbitürük asitin oluşum reaksiyonu

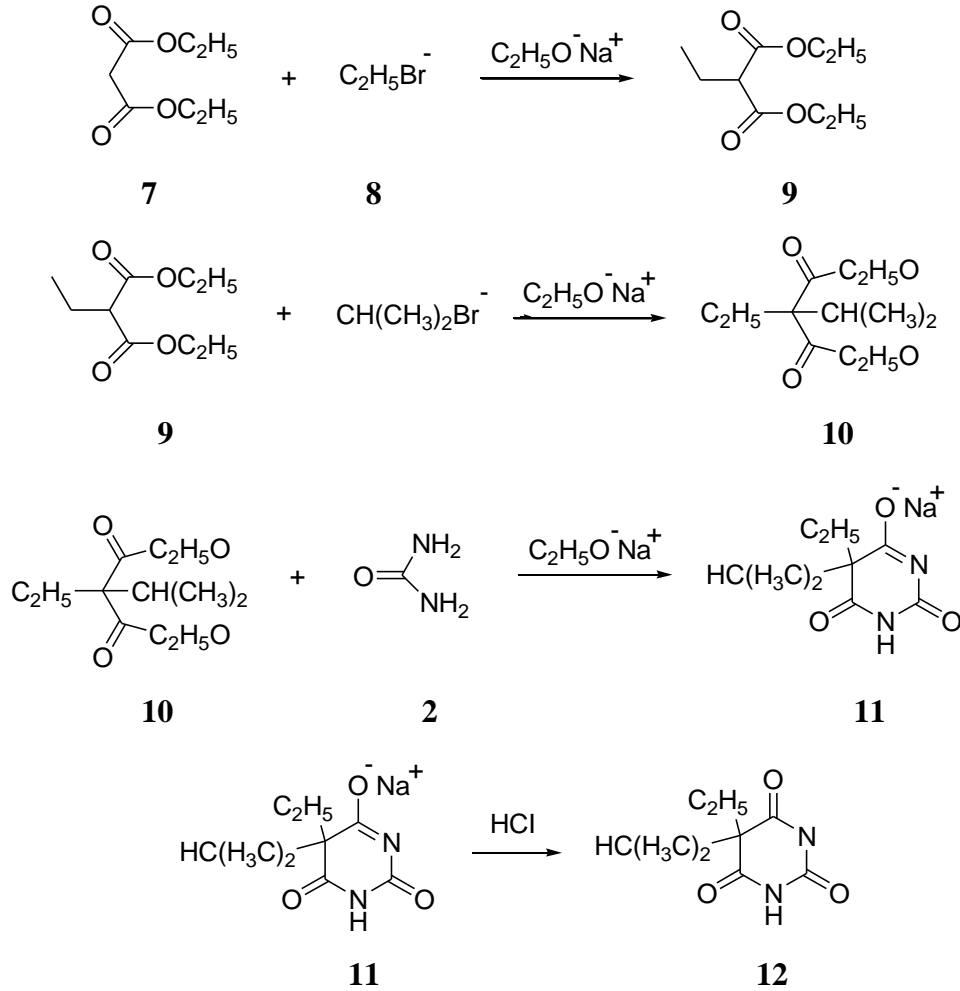
Barbitürük asitin adını nasıl aldığına dair birçok hikaye bulunmaktadır. En çok kabul gören hikayeye göre, von Baeyer ve çalışma arkadaşları buluşlarını kutlamak için bir meyhaneye giderler. Aynı gün kasabanın topçular birliği de “Saint Barbara Günü”nü kutlamaktadır. Aynı meyhanede bulunan topçular birliğinden bir asker, bu yeni madde için “Barbara” ve “urea” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşan “barbitürük asit” adını önerir ve böylece kabul edilerek günümüze kadar gelir (Löscher, 2012).

Bugün de hala 50 yıl öncesinde olduğu gibi barbitürük asit türevleri, üre ile alkilenmiş malonik asit esterlerinin kondenzasyonu sonucu sentezlenmektedir.

Kondenzasyon sırasında ortamda, etil alkol ya da izopropil alkolde çözülmüş

az miktarda sodyum veya diğer metal alkoksitler bulunmaktadır. Kondenzasyon, genelde reaksiyon karışımının bir otoklavda birkaç saat karıştırılmasıyla gerçekleşmektedir. Oluşan ürün, hidroklorik asit ile nötralleştirilmekte ve uygun çözücüler ile kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Bu sentezde kullanılan substitue malonik asit esterlerinin hazırlanması oldukça zahmetli olmaktadır.

Alkillenmiş malonatlar **9**, genelde dietil esterin **7** alkil halojenürler **8** ile reaksiyonundan oluşmaktadır. Fakat, çoğu durumda, esterin alkillendirilmesi sonucu mono- ve dialkil türevlerinin karışımı ve reaksiyona girmeden kalan başlangıç maddesinin bir kısmı elde edilmektedir. Dolayısıyla, bu ürün karışımından saf monoalkil bileşiğini izole etmek gerekmektedir (Şekil 1.5) (Löscher, 2012).



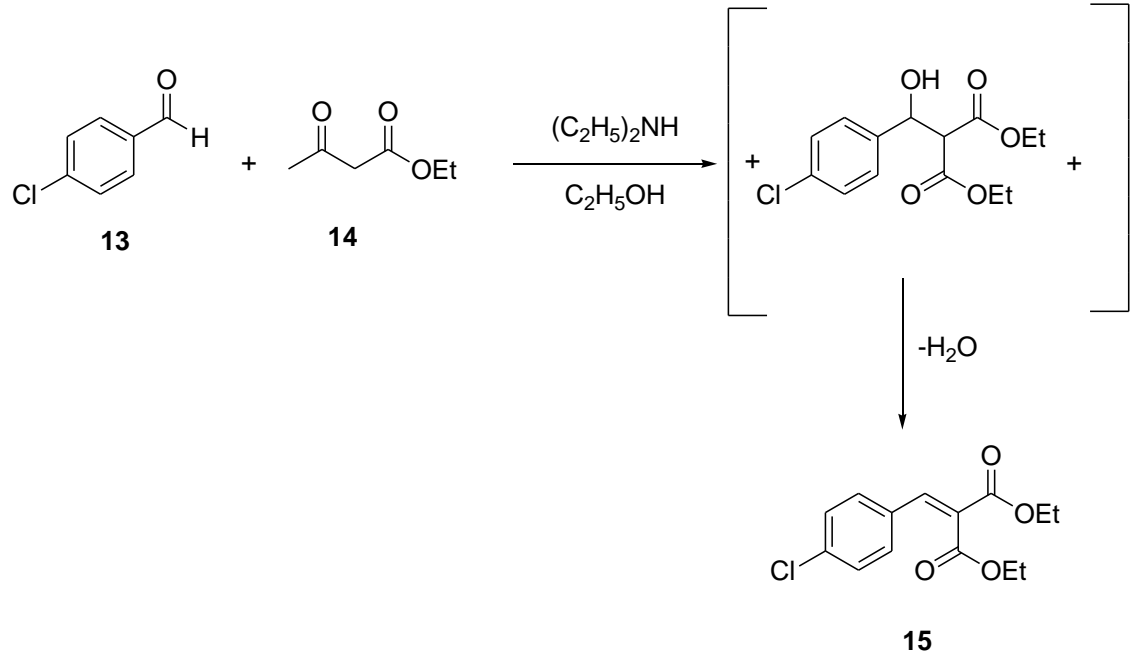
Şekil 1. 5. N-Substitue barbitürük asitlerin sentezi

Barbitürik asidin 5 nolu C atomundaki disubstitusyona ek olarak, imid hidrojenlerinden birinin ya da her ikisinin substitusyonu ya da başlangıç maddesi olarak çeşitli konfigürasyonlardaki ürenin kullanılması, *N*-substitue barbitürik asitlerin **12** sentezlenmesini sağlamaktadır. Üre yerine tiyoürenin substitue malonik asit esterleri ile kondenzasyonu sonucu, 2 numaralı karbon atomuna bağlı oksijen yerine kükürt atomunun bulunduğu tiyobarbitürik asitler elde edilmektedir. Tiyobarbitürik asit ilk kez 1887 yılında A. Michael tarafından sentezlenmiştir. İlk disubstitue türevi olan 5,5-dietil-2-tiyobarbitürik asit ise 1904 senesinde E. Fischer tarafından sentezlenmiştir (Munoz, 2005).

1.1.3.1. Kondenzasyon Reaksiyonları

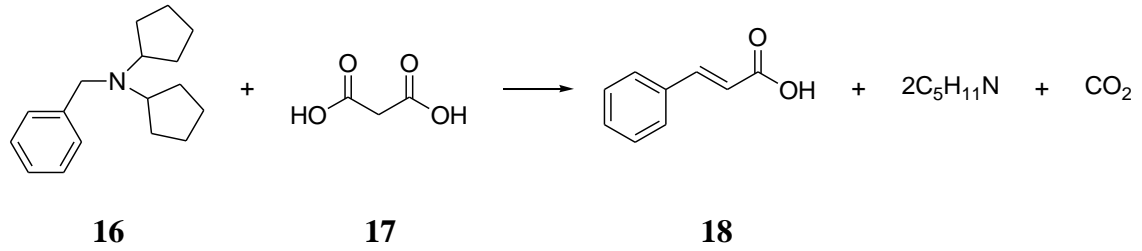
1.1.3.1.1. Knoevenagel Kondenzasyonu

Aktif hidrojene sahip bileşikler, aldehitler ve ketonlarla kondenze olurlar. Knoevenagel kondenzasyonu olarak bilinmekte olan bu aldol benzeri kondenzasyonlar, genellikle bir baz katalizörlüğünde gerçekleştirilir (Şekil 1.6) (Solomons, 1992).



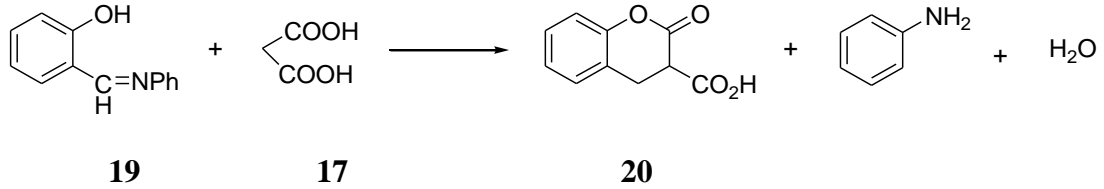
Şekil 1. 6. Benzaldehit türevleri ile malonik asit türevlerinin Knoevenagel reaksiyonu

İlk defa Emil Knoevenagel tarafından 1896 ve 1898 yıllarında yapılan çalışmalarda, aldehit türevlerinin **13** malonik asit **14** ve türevleri ile verdiği reaksiyonlar incelenmiştir. Bu araştırma sırasında reaksiyonların nasıl yürüdüğü ve ne tür ürünlerin oluşabileceği bilinmediği için, Knoevenagel elde ettiği ürünlerden hareketle düşüncelerini açıklamış ve bazı görüşler ileriye sürmüştür. Örneğin, benzilidenbisamin **16** ile malonik asidi **17** reaksiyona sokarak CO₂ çıkışı sonucu tarçın asidini **18** sentezlemiştir (Şekil 1.7) (Solomons, 1992).



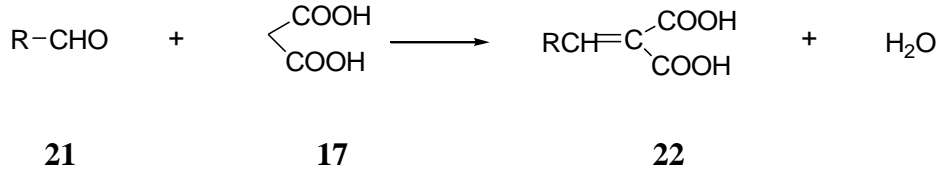
Şekil 1. 7. Malonik asit ile benzilidenbisamin'nin knoevenagel reaksiyonu

Aynı görüşten hareketle, yapmış olduğu deneyi salisilidenanilin **19** ile tekrarlamışsa da, benzer sonuçlar elde edilememiştir (Şekil 1.8).



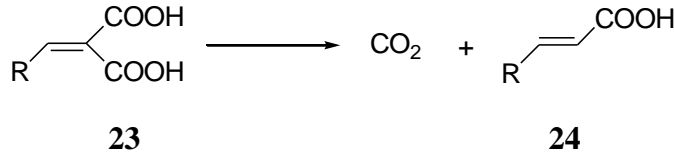
Şekil 1. 8. Malonik asit ile salisaldehytin reaksiyonu

Yine bu çalışmada, reaksiyon ortamında çeşitli bazları kullanarak gerçekleştirdiği pek çok deneme sonucunda, malonik asit **17** ile bir aldehidin **21** kondenzasyon reaksiyonu vermek üzere birbirleriyle etkileştiğini ileri sürmüştür (Şekil 1.9) (Solomons, 1992).



Şekil 1. 9. Malonik asit ile aldehitin Knoevenagel reaksiyonu

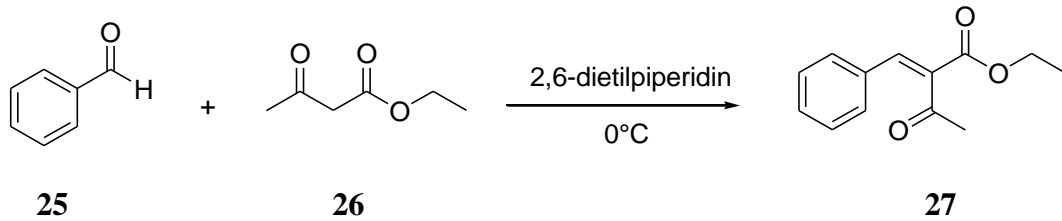
Bununla beraber, denemelerin bazılarında dekarboksilasyon sonucu oluşan doymamış karakterdeki karboksilli asitleri **24** elde etmiştir (Şekil 1.10).



Şekil 1. 10. Doymamış karboksilat sentezi

Genellikle α -hidrojeni içermeyen aldehit veya ketonların, amonyak ya da aminlerin varlığında aktif metilen grubu bulunduran Z-CH₂-Z' ya da Z-CHR-Z' yapısındaki bileşiklerle vermiş olduğu kondenzasyon reaksiyonuna “Knoevenagel Reaksiyonu” adı verilir. Z ve Z' CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂, SO₂OR veya benzeri gruplar olabilmektedir. Bazı durumlarda, örneğin, Z=COOH olduğunda ürünün dekarboksilasyonu da meydana gelmektedir (March, 1985).

Knoevenagel reaksiyonu, aldol reaksiyonunun modifiye edilmiş bir şeklidir. Özellikle aromatik aldehit **25** zincirlerinin uzatılmasında kullanılan bir reaksiyondur (Şekil 1.11) (March, 1985).



Şekil 1. 11. Aromatik aldehitlerle malonik asit türevlerinin knoevenagel reaksiyonu

- Bu tür reaksiyonlarda
- Genellikle, baz olarak katalitik miktarda amin kullanılmaktadır.
- Ürünler ve oranlar, genellikle sterik faktörler tarafından yönlendirilmektedir.
- Ketonlar, aldehitlere göre daha yavaş reaksiyon vermektedir.
- Asit katalizörler ile LiBr, zeolit ve geçiş metali içeren bileşiklerde kullanılmaktadır.
- Ayrıca, mikrodalga ve ultrason gibi cihazların kullanıldığı yöntemlerden de yararlanılmaktadır.

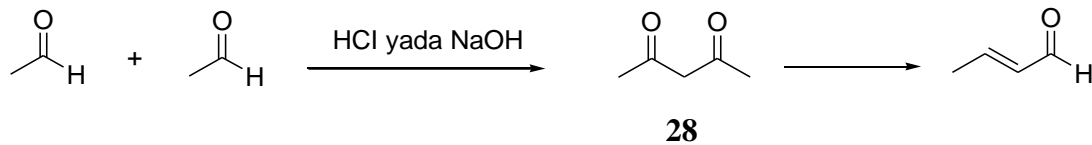
Bu tip reaksiyonların çoğunda başlangıç maddelerini çözmek için genellikle

organik bir çözücü kullanılmaktadır. Böylece herbir molekül çözücü içerisinde kolaylıkla hareket edebilmekte, karışım içerisinde reaksiyon partnerini bulabilmektedir. Bu tip reaksiyonlar genellikle bimolekülerdir.

1.1.3.1.2. Aldol Kondenzasyonu

Karbon-karbon bağ üretimi için en önemli ve en iyi araştırılmış reaksiyonlardan biri aldol reaksiyonlarıdır. Doğada, glikoz yada sitrik asit döngüsünde yer alan aldol dönüşümleri için etkileyici bir şekilde bazı etkili çözümler geliştirilmiştir. Aldol reaksiyonlarındaki enzimler yada antikorlar üzerine araştırmalar gelecekte sentetik problemlerin çözümünü yapabilmek için doğal ve biyotabanlı sistemlerde kolaylıkla yapılabileceği vurgulanmıştır.

Rus kimyager Alexander P. Borodin ve Fransız kimyager A.Wurtz' un asidik veya bazik ortamdaki aldehitler arasındaki Kondenzasyon reaksiyon çalışmaları 18. yüzyıla dayanır. Bir aldehit ve bir alkol işlevi taşıyan **28** başka bir deyişle hem aldehit hemde alkol grubu bulunduran bu tür yapılara aldol ürünü adı verilir (Şekil 1.12) (Ratjen, 2012).



Şekil 1. 12. Borodin ve Wurtz tarafından aldol reaksiyon dizisi

Aldehitler reaksiyon yetenekleri fazla olan bileşiklerdir. Yükseltgenme, indirgenme, katılma, kondensasyon reaksiyonları gibi birçok reaksiyon verebilirler. Aldehitlerin küçük molekülü olanları suda çözümler; çünkü su molekülleriyle hidrojen bağları yapabilirler. Molekül büyüdükçe hidrofobik etkiden dolayı suda çözümlükleri azalır. Başka bir tanımla bir aldehitin sulu NaOH gibi bazik ortamda, meydana gelen enolat iyonunun, başka bir karbonil grubuyla tepkimeye girmesine aldol reaksiyonu denir.

Aldol, aldehit ve alkol kelimelerinden türemiştir. Yapısında nükleofilik bir karbon atomu bulunduran bileşik, diğer karbonil grubunun kısmi pozitif yüküne sahip

olan karbonil karbonuna saldırır. Sonuçta bu reaksiyon bir aldehit molekülüne ikinci bir aldehit molekülünün katılması ile gerçekleşir. Oluşan ürün, β -hidroksi aldehit bileşimidir. En iyi nükleofillerden biri de, enolatlardır. Aldol kondensasyonu reaksiyonları ise; bazik ortamda aldol ürünü ısıtılırsa, yapıdan su ayrılması meydana gelir. Bu ayrılma α -hidrojenlerinin asitliği ve ürünün içerdiği konjuge ikili bağ nedeniyle kolayca oluşur. Sonuçta; aldol ürünü elde edilemez ve yerine türevi olan ‘enal’ şeklinde elde edilir. Bu reaksiyona aldol kondensasyonu adı verilir ve aldol ürünü yerine aldol kondensasyonu ürünü olan α,β -doymamış aldehit meydana gelir (Breslow, 1997).

1.2. Barbitürik Asidin Özellikleri

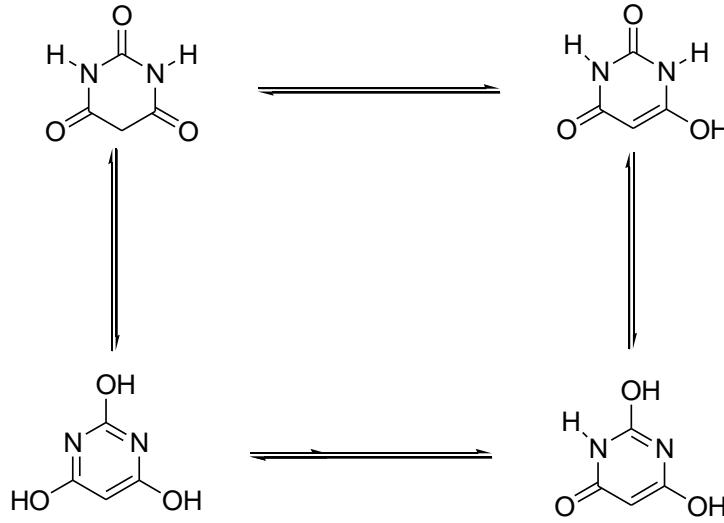
1.2.1. Barbitürik Asidin Fiziksel Özellikleri

Barbitürik asit, sudaki pK_a değeri 4.01 olan kuvvetli bir asittir ve asidik özelliklerini devam ettirebildiği su ve metanol gibi çözücülerde kısmen çözünür (Jursic, 2001). Hidroksil gruplarının sayısının artmasıyla, asidik özelliği de artmaktadır. Örneğin urasil (2,4-dihidroksipirimidin) pK_a değeri 9.45 olan zayıf bir asitken, barbitürik asit ($K_a=10.51 \times 10^{-7}$) asetik asitten de kuvvetlidir ve anyonu rezonans kararlılığına sahiptir (Elderfield, 1950; Solomons, 1992).

Barbitürik asitin yüksek aktivitesi, tautomerik triketoheksahidropirimidin yapısının 5-konumundaki metilen gruplarında bulunan hidrojenler ile ilişkilidir. 5,5-Dietilbarbitürik asit ($K_a=0.37 \times 10^{-7}$) güçlü bir asit olmasına rağmen, 5-etilbarbitürik asitten daha zayıftır (Elderfield, 1950). Barbitürik asitler, ultraviyole bölgede 257 nm’de geniş bir absorpsiyon bandı vermektedirler. İnfrared titreşimleri 3200 (N-H), 1710 (C=O), 1690 (N-CO-N) bölgelerinde, kütle bölünmeleri ise 129 (M^{+1}), 128 (M^+), 85 ve 43 m/z ’de gözlenmektedir. 1H -NMR spektrumunda 2.5’te bir singlet ($-CH_2$) ve 3.45’te ise yine bir singlet ($-NH$) görülmektedir (Pouchert ve Behnke, 1993).

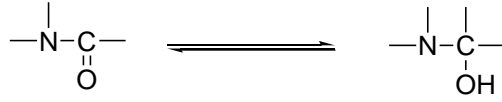
1.2.2. Barbitürük Asidin Tautomerliği (Keto-Enol Tautomerliği)

Barbitürük asit, birbiriyle dinamik bir denge halinde olan dört farklı yapıda bulunabilmektedir. Keto yapısında 2, 4 ve 6 numaralı karbon atomları karbonil bağının bir parçasıdır. Enol yapısında ise bu karbon atomları, aktif hidrojenlerin komşu bağlardan göçünden dolayı hidroksil grupları ile birleşmiş şekilde bulunmaktadır. Asidik çözeltilerde keto yapısı, bazik ortamlarda ise başlıca enolik yapı ortaya çıkmaktadır. Çözücüye ve hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak karbonil bağlarının biri, ikisi ya da her üçü de enolizasyon işleminden etkilenebilmektedir. Genelde, molekülün mono-enol yapısının şeklindeki konfigürasyonda olduğu kabul edilmekte ve sulu sistemlerde pH 5 ile 8 arasında iken bileşik büyük bir olasılıkla bu yapıda bulunmaktadır. Her ne kadar tautomerik izomerler ayrı ayrı izole edilememişlerse de, Wood ve Anderson yaptıkları fizikokimyasal ölçümler ve UV analizleri sonucunda barbitürük asitin başlıca mono-enol yapısında olduğunu ispatlamışlardır (Şekil 1.13) (Finar, 1986).



Şekil 1. 13. Barbitürük asitin keto-enol tautomerliği

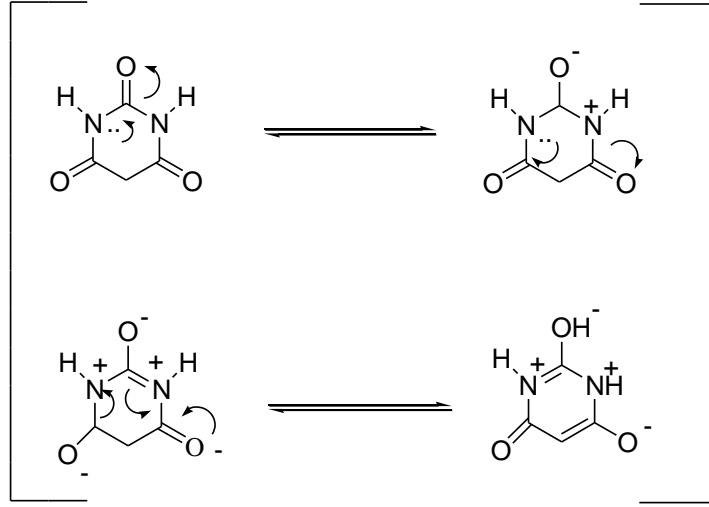
Pirimidintrion bileşiklerinde keto-enol tautomerliğinin yanı sıra laktam-laktim tautomerliği de bulunmakta yani amido-imidol tautomerik sistemi gözlenmektedir (Şekil 1.14) (Beyer, 1952).



Şekil 1. 14. Barbitürük asidin laktam-laktim tautomerliği

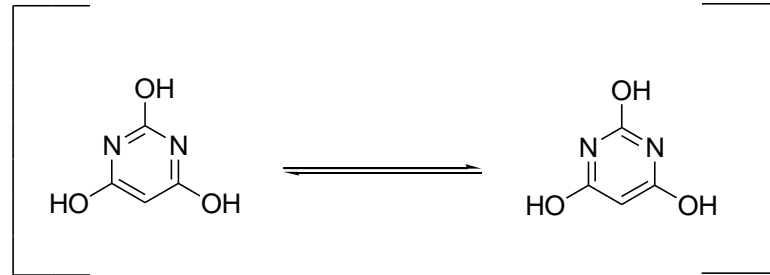
1.2.3. Barbitürük asidin Rezonans Yapısı

Keto yapısı için :



Şekil 1. 15. Barbitürük asidin rezonans keto yapısı

Enol yapısı için :



Şekil 1. 16. Barbitürük asidin rezonans enol yapısı

1.3. Barbitürük Asidin Reaksiyonları

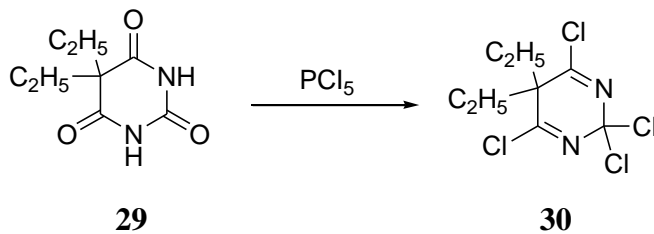
Barbitürük asit ve türevleri, 5-konumunda verdikleri özel substitusyon reaksiyonları hariç tutulacak olursa, hidrokspirimidinlerin verdikleri bütün

reaksiyonları gerçekleştirebilmektedirler (Elderfield, 1950).

Barbitürik asit, 2-tiyobarbitürik asit ve bunların *N*-substitue türevleri, formaldehit ve birçok aldehitte kolayca kondanse olmalarına rağmen, ketonlarla kondenzasyon reaksiyonlarını gerçekleştirememektedirler. Özellikle α,β -doymamış aromatik aldehitler, bu reaksiyonu en iyi şekilde verirler. Japon kimyager Akabori, 1,3-dimetilbarbitürik asiti, aromatik aldehitlerle oluşturduğu ürünlerin karakteristik kristal yapısına sahip olmaları nedeniyle aldehit belirteci olarak önermiştir (Elderfield, 1950).

1.3.1. Barbitürik Asidin Halojenlendirilmesi

Barbitürik asidin halojenlendirilmesi, 5 konumundaki hidrojenin doğrudan doğruya yer değiştirmesi ile gerçekleşmektedir. Halojenlendirmeye devam edilecek olursa, Graham, Macbeth' in spektroskopik verilerle kanıtladıkları barbitürik asidin tautomerik bir yapısı olan triketoheksahidropirimidinin 4-hidroksi grubundan bir protonun eliminasyonu ile 5,5-dihalojenobarbitürik asitler meydana gelmektedir. Benzer şekilde, 5 konumunda alkil ya da aril monosubstituenti içeren barbitüratlar da halojenlendirildiklerinde, reaksiyon aynı konumda meydana gelerek 5-alkil- ya da 5-halojenobarbitürik asitleri oluşturmaktadırlar. Barbitürik asidin fosforil klorür ya da fosfor pentaklorür ile reaksiyonu sonucu 2, 4 ve 6 konumundaki hidroksil grupları, klorür iyonları ile yer değiştirmektedirler. Eğer barbitalde olduğu gibi, 5-konumundaki hidrojenlerin yerinde substituentler var ise bu takdirde tetraklorodihidropirimidin **30** bileşikleri oluşmaktadır (Şekil 1.17) (Elderfield, 1950).

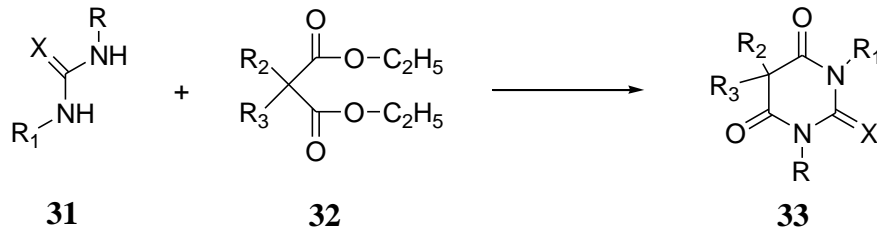


Şekil 1. 17. Barbitürik asitin halojenlenmesi

1.3.2. Barbitürik Asidin Açillendirilmesi, Alkillendirilmesi ve Dealkillendirilmesi

Barbitürik asit, benzoik anhidrit ile 175 °C'de 5 saat ısıtılacak olursa 5-benzoilbarbitürik asit elde edilir. Bu reaksiyon, *N*-alkilbarbitürik asitler ile de benzer sonuçlar vermektedir. Ayrıca ürenin, malonik asit ile asetik anhidridli ortamda kondenzasyonu sonucu 5-asetilbarbitürik asit meydana gelmektedir (Elderfield, 1950).

5,5-Disubstitue barbitürik asit türevlerinin hazırlanması için iki genel yöntem bulunmaktadır. Birinci yöntemde, disubstitue malonik asit ya da esterin **32** bir üre türeviyle **31** verdiği reaksiyon sonucunda 5,5-disubstitue barbitürik asit türevleri **33** oluşmaktadır (Şekil 1.18) (Elderfield, 1950).



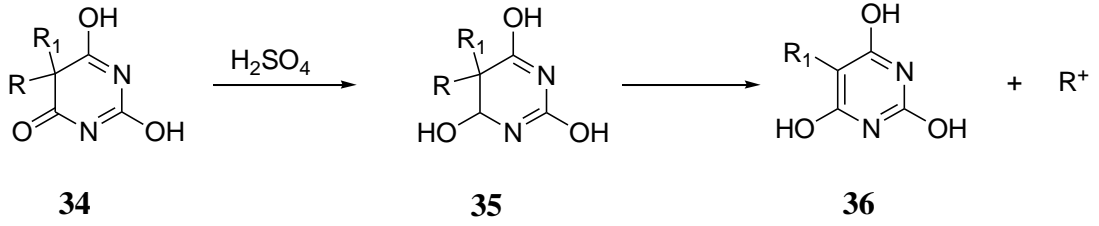
R, R₁ = H, Alkil, Aril; R₂, R₃ = Alkil, Aril, Hetaril

X=O, S

Şekil 1. 18. Disubstitue barbitürik asitlerin sentez yöntemi

İkinci yöntemde ise 5 nolu karbon atomundan substitue olmamış ya da monosubstitue olmuş barbitürik asitler, genellikle alkil halojenürler ile sodyum tuzu varlığında alkillendirilmektedirler. Bu işlem, düşük sıcaklıkta ve sulu çözeltide, barbitürat anyonu ve alkil halojenürler arasında gerçekleşmekte ama arillendirme yapılamamaktadır. Her iki yöntemde de metilenin iki hidrojeni de kullanılmadan, azot atomları alkillenmemektedir.

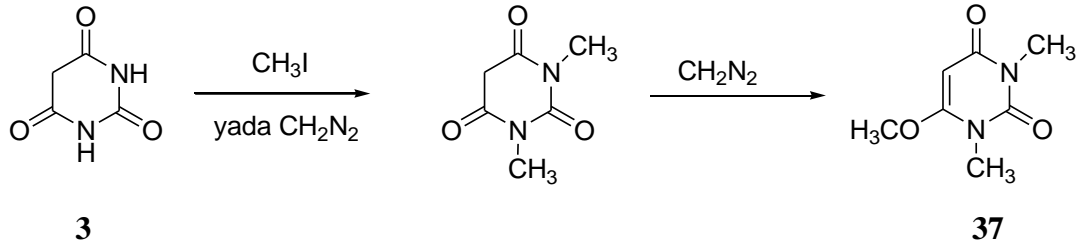
5,5-Dialkilbarbitürik asitlerin **34** oda sıcaklığında derişik sülfat asidi içinde birkaç gün bekletilmesi ya da toluenli ortamda amonyum klorür ile kaynatılması sonucu, dealkilasyon meydana gelmektedir (Şekil 1.19) (Elderfield, 1950).



R, R₁ = Hidrojen, Alkil, Aril

Şekil 1. 19. 5,5-Dialkil barbitürik asit bileşiğinin dealkilasyonu

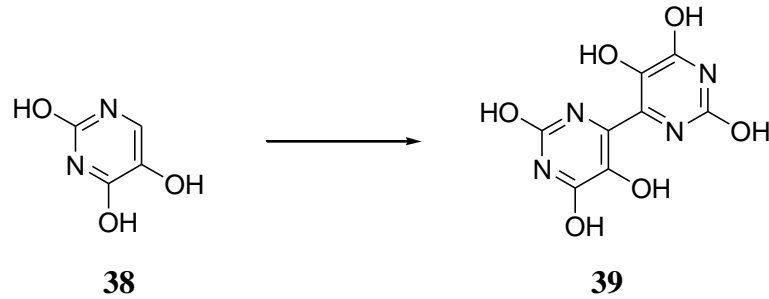
Barbitürik asidin di- ve tri- metillendirilmesi kolayca gerçekleşmekte ve sonuçta biri oksijende, diğer ikisi azotlarda olmak üzere trimetil türevleri **37** elde edilmektedir (Şekil 1.20) (Beyer, 1963; Palmer, 1967).



Şekil 1. 20. Barbitürik asitin metillendirilmesi

1.3.3. Barbitürik Asidin Yükseltgenmesi

İzobarbitürik asit ve benzer bileşiklerin yükseltgenmesi, 4 (ya da 6) konumunda gerçekleşmektedir. Örneğin izobarbitürik asit **38**, potasyum ferrisiyanür ile 4,4-biizobarbitürik asite **39** yükseltgenmektedir (Şekil 1.21) (Palmer, 1967).



Şekil 1. 21. Barbitürik asidin yükseltgenmesi

1.3.4. Barbitürük Asidin Karbonil Bileşikleri ile Reaksiyonu

Karbonil grubunun hidrokspirimidin ile reaksiyonunda iki çeşit kondenzasyon olanağı bulunur. Birinci durumda, her iki bileşenin de 1:1 oranında reaksiyona girmesiyle 5-hidroksi alkil hidrokspirimidin türevleri oluşur ve bu da molekül içi dehidrasyon sonucunda aktive edilmiş bir C=C bağına içeren bileşiği oluşturur. İkinci durumda ise pirimidin ve karbonil bileşiğinin 2:1 oranında reaksiyona girmesiyle 5,5-ilidenbishidrokspirimidin meydana gelir. Bu reaksiyonların bir çoğunda 5,5-ilidenbishidrokspirimidinler, polisiklik yapıları oluşturmak üzere intramoleküler çiklizasyona uğrarlar. Hidrokspirimidinlerin büyük bir bölümünün oluşturulmasında, C- yada N- nükleofili olan üçüncü bir bileşiğe gerek duyulmakta olup, bu reaksiyonlar sonucunda pirimidin içeren heterohalkalı sistemler oluşturulabilmektedir (Moskvin, 2002).

1.4. Kiralite

Kiralite kimyada, biyolojide, ilaç endüstrisinde ve gerekli tüm bilimlerde önemli bir rol oynar (Soai ve Sato, 2002). Kimyacılar enantiyomerik olarak saf bileşiklere erişmek için parfüm, kozmetik, besinler, vitamin ve ilaçlar gibi bazı örnekler üzerinde çalışmışlardır (Gawley ve Aube, 1996, Crossley, 1992).

Enantiyomerik olarak saf bileşikler üretebilme kabiliyeti arttıkça bilimadamları kiral bileşiklerin enantiyomeri hatta onun rasematı ile karşılaştığında farmakolojik açıdan farklı özelliklere sahip olduğunu anlamıştır. Tüm biyolojik reseptörler kiraldır ve bu doğrultuda kirallik bir ligand yada bir substratın iki enantiyomeri arasında ayırt edilebilir.

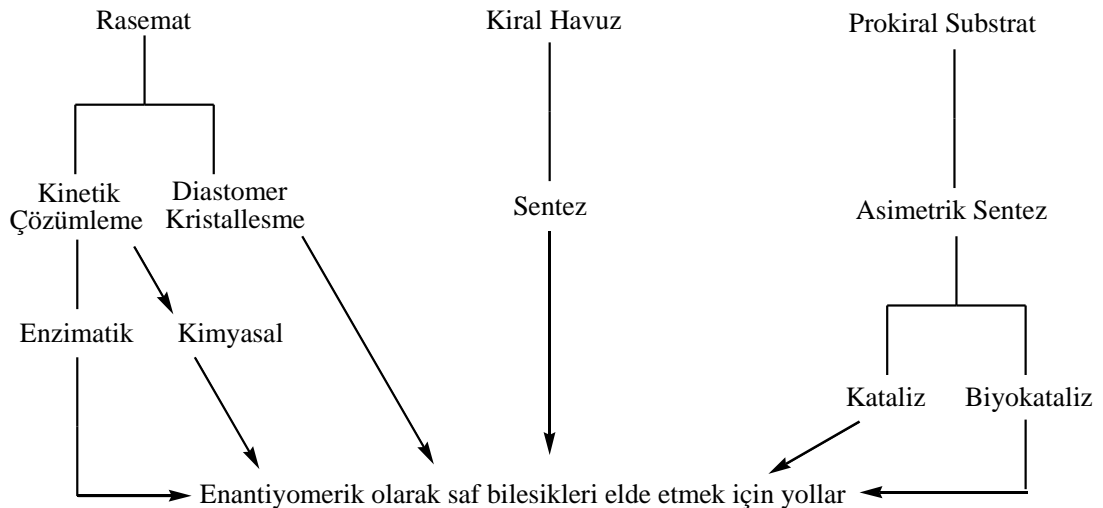
Enantiyomerik bileşiklerin tatları ve kokuları farklıdır. Bu yüzden iki enantiyomeri farmakolojik aktiviteleri açısından tarandığı zaman, farklı bileşikler olarak ortaya çıktığı açıktır. Farmakolojik etkinin enantiyomerlerin herhangi birinde aktivitelerini kısıtladığı iyi bilinmektedir. Yinede 2000' deki ilaçların yaklaşık %35 saf enantiyomer gibi kullanılmıştır. Bu durumda enantiyomerin aktivitesindeki kalitatif ve kantitatif farklılıklar olabilir. Bu yüzden kiral ilaçların farklı biyolojik

aktivite gösteren iki enantiyomeri olması kaçınılmazdır. Farmakolojik olarak pasif enantiyomerler istenmeyen yan etkiler gösterebilir. Bazı durumlarda toksik etki gözlemlenebilir. Enantiyomerin aktivitesindeki ani değişim için iyi bilinen örnek ticari olarak softenon olarak thalidomide'dir. Sadece bir enantiyomer istenilen tedavi edici etki verebilir, oysa diğer enantiyomeri şiddetli ölümcül zararlara sebep olabilir (Borman, 1990).

Yinede 1990'ların ilk zamanlarında sentetik ilaçların % 90'ını tek enantiyomerik bileşiklerin pratik sentezindeki zorlukları yansıtan her iki enantiyomerin eşit miktardaki molar karışımları rasemiktir (Borman, 1990). 2000'de dünya çapında tek enantiyomer bileşiklerin satışları 123 milyon dolara ulaşmıştır, 2001'de tek enantiyomer ilaçların Amerika'daki 410 milyon ilaç endüstrisinin % 36'sını oluşturmuştur (Stinson, 2001). 2000 yılında tek enantiyomer içeren kiral ilaçların dünya çapında yıllık satış payının 113 milyar \$ olduğu, 2008 yılında ise bu değer 200 milyar \$ olduğu bildirilmiştir.

1.4.1. Enantiyomerik Olarak Saf Ürünleri Elde Etmek İçin Yollar

Prokiral alt yapılardan başlayarak bir rasemik karışımın çözümlenmesi, kiralite havuzundan bileşiklerin sentezi ve asimetric sentezde enantiyomerik olarak saf bileşikler elde etmek için çeşitli yollar vardır (Şekil 1.22).



Şekil 1. 22. Enantiyomerik olarak saf bileşikler elde etmek için yollar

Enantiyomerik olarak saf bileşikleri elde etmek için önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen diastereomerik kristalleşme yoluyla rasematların klasik çözümlenmesi yinede endüstride en önemli metotları oluşturur. Ayırma genellikle bir diğer bileşiğin tek bir enantiyomerleriyle enantiyomerin karışımının türevlendirilmesi tarafından oluşan diastereomer kristalendirilmesi sayesinde ulaşılabilmektedir (Vries, 1998). Ancak istenmeyen enantiyomer geri dönüştürülmezse bir enantiyomerin maximum verimi % 50'dir. Doğal olarak kiral bileşiğin meydana gelmesi (kiral havuz olarak atıf yapılan) enantiyomerik olarak saf bileşikler için başlangıç materyali olarak kullanılabilen yada enantiyoseçici ajanlar (katalizörler yada ligandlar) alınabilir. Çoğu doğal bileşiklerin her iki enantiyomerden yetenek eksikliği genellikle bir sınır faktördür. Doğal ürünler genellikle çok yüksek enantiyomerik saflığa sahiptir, diğer zenginleştirmelere gerek yoktur (Blaser, 2003).

İlk zamanlarda kiral olmayan öncülerden enantiyomerik olarak saf bileşikleri sentezlemek sadece biyokimyasal metotlar kullanılarak mümkün olduğu düşünülmüştür. Fakat enzim hücre kültürü yada canlı mikroorganizma gibi bu güçlü metotları kullanarak çoğu durumda belli substratlar diğer bir deyişle organik sentez tamamlayıcı biyolojik proses çok yönlü stereoseçimli reaksiyonlarla açıklanmıştır.

2001'de Kimya Nobel Ödülü katalitik asimetric hidrojenasyon reaksiyonları çalışmaları için S. Knowles ve Ryoji Noyori ve katalitik asimetric oksidasyonların geliştirilmesi için yaptığı çalışmalardan dolayı K. Barry Sharpless'e verilmiştir. Fakat burada ana reaksiyon endüstriyel bir çok molekülünün sentezi ve yaygın olarak kullanılan kardiyovasküler ilaç olan beta-bloker' in bir öncüsü olan glycidol ve antibiyotik levofloxacin gibi saf enantiyomerik şekillerdeki tıbbi öneme izin vermiştir (Denmark ve Fu, 2003).

1.4.2. Asimetrik Sentez

Asimetrik sentez öncelikle Marckwald tarafından 1904 yılında tanımlanmıştır. Marckwald'a göre asimetrik sentez bir kiral reaktif ile bir kiral substratın reaksiyon aracılığıyla optikçe aktif bileşenin oluşum işlemidir. Optikçe aktif bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi asimetrik sentezdir. Asimetrik sentez; kiral olan ya da olmayan herhangi bir bileşikten çıkarak yeni bir stereojenik

merkezin oluştuğu ürünü elde etmektir. Asimetrik sentez, diğer yöntemlerle kıyaslandığında oldukça avantajlıdır. Uygun şartlar sağlandığında asimetrik sentez ile yüksek verim ve yüksek enantiyomerik saflık (e.e.) elde edildiği için daha fazla tercih edilmektedir (Lednicer, 2008).

Asimetrik sentezin öneminin anlaşılması ve son yıllarda kiral bileşiklerin kullanımının artmasıyla çeşitli kimyasal ve biyoteknolojik yöntemler geliştirilmiştir (Aitken 1992).

Asimetrik sentezde optikçe aktiflik (kiralite), kullanılacak olan kiral grup, kiral çevre ve kiral başlangıç maddesinden kaynaklanacağı için bunların seşimi çok önemlidir. Bu üç ana durumun seşiminde aşağdaki şartlar sağlanmalıdır.

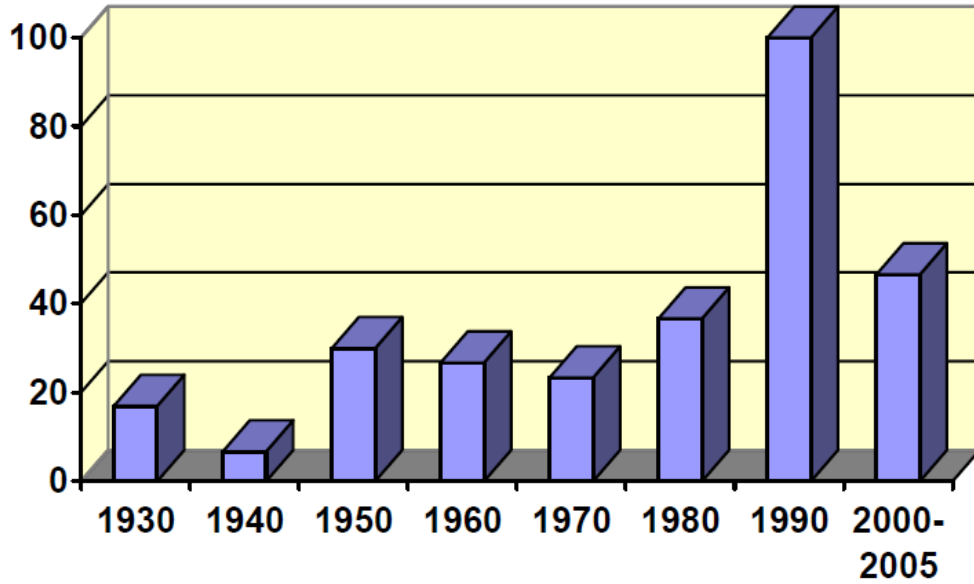
- Yüksek enantiyoseçici olmalı,
- Kullanılan grup reaksiyon sırasında yeni bir kiral merkez oluşturmalı ve reaksiyon bittikten sonra hiçbir rasemizasyona neden olmamalı, ayrıca ortamdan kolayca uzaklaştırılabilmeli,
- Kullanılan kiral grup enantiyomerik saflığında değişiklik olmadan yüksek verimle geri kazanılabilmeli,
- Kiral grubun elde edilmesi ucuz ve hızlı olmalıdır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Oldukça kuvvetli bir asit olan barbitürik asit ve türevleri, aktif bir metilen grubuna sahip olmaları nedeniyle Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu verirler. Çok eski zamanlardan beri yapılan reaksiyonlarda önce alifatik aldehitlerle ve daha sonra aromatik aldehitlerle mono- ve di-substitue kondenzasyon ürünleri elde edilmiştir (Jursic, 2001).

Yapılan bütün çalışmalarda sentetik kimyacıların tek hedefi mono-substitue ürünlerin kantitatif miktarda elde edilebilmesi yönünde olmuştur. Bu amaçla, reaksiyonlar çeşitli asit ve baz katalizörlerin kullanılmasıyla, çözücülü ya da çözücüsüz ortamda, infrared ışığın etkisi gibi koşullar denenmek suretiyle gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm çalışmalar, reaksiyonlarda kullanılan aldehitin aktivitesinin oldukça önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır (Jursic, 2001).

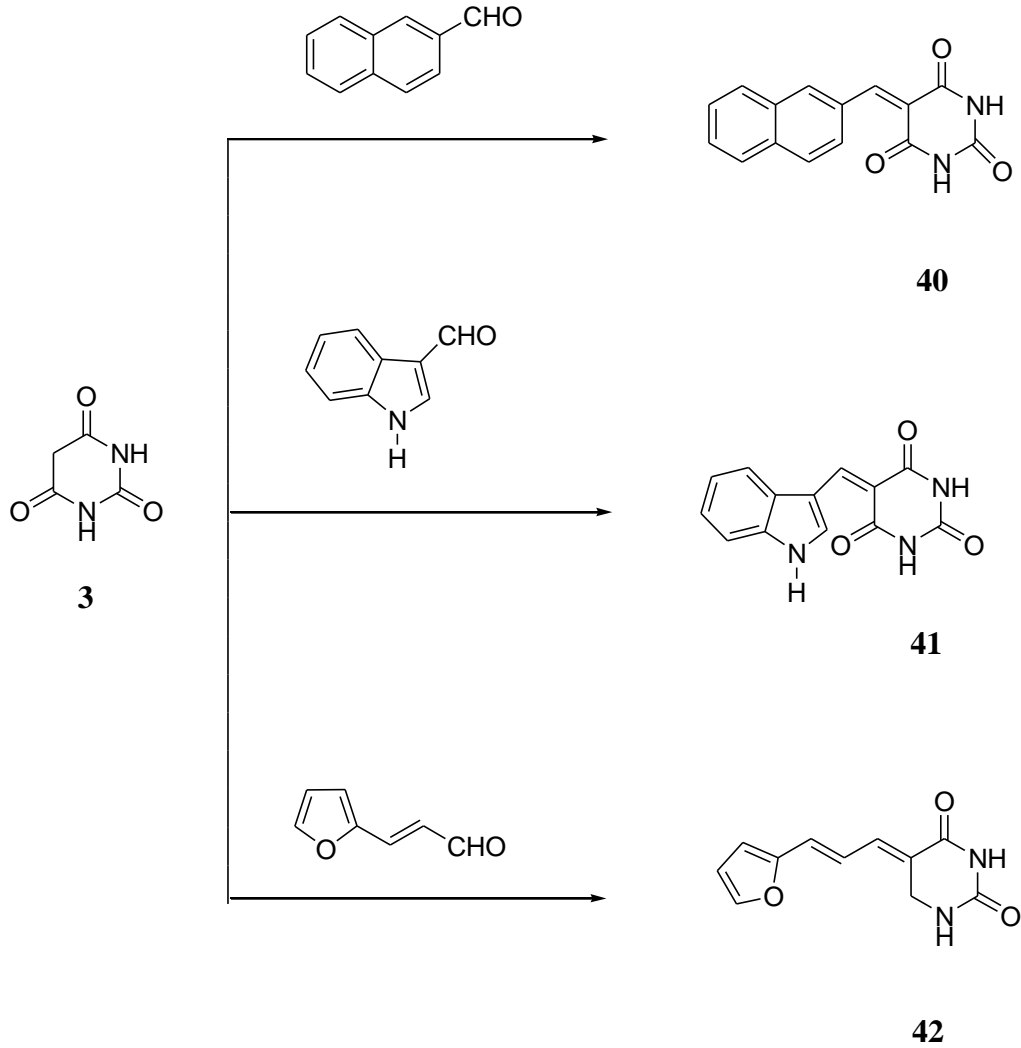
Barbitürik asit kullanılarak gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonu ile ilgili çalışmaların yıllara göre dağılımı aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1. Barbitürik asit ile gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının gelişimi

Aromatik aldehitlerin kullanıldığı bu tip reaksiyonlar 1980'li yıllardan itibaren çalışılmaya başlanmış, heteroaromatik aldehitlerle olan araştırmalar ise ancak

son yıllarda ele alınmıştır. Nitekim, Jursic 2001 yılında yapmış olduğu bir çalışmada α,β -konjuge aromatik aldehitlerin yanı sıra bazı aromatik ve heteroaromatik aldehitleri kullanarak reaksiyonları hem sulu hem de metanollü ortamda, laboratuvar sıcaklığında oldukça uzun bir sürede (1-5 gün) gerçekleştirmiştir (Şekil 2.2) (Jursic, 2001).

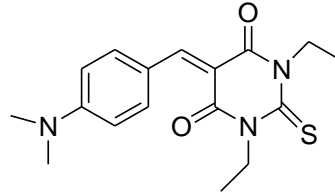


Şekil 2. 2. Barbitürik asidin aldehitlerin yanı sıra bazı aromatik ve heteroaromatik aldehitlerle reaksiyonu

Benzaldehit ile barbitürik asit ya da 1,3-dialkil substitue barbitürik asitlerin sulu ya da etanollü ortamdaki reaksiyonları birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Örneğin 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asit ile 4-(dimetilamino)benzaldehit arasındaki reaksiyondan 1,3-dietil-5-[4-(dimetilamino)benziliden]-2-tiyobarbitürik asit, merosiyanin boyalarına ilişkin

yapılan araştırmanın bir parçası olarak sentezlenmiştir. Bu tür reaksiyonlarda dietilbarbitürik asit türevlerinin bir çoğunun, genellikle benzenli ortamda ve morfolinin katalizörlüğünde elde edilmiş olduğu kaynaklarda belirtilmektedir.

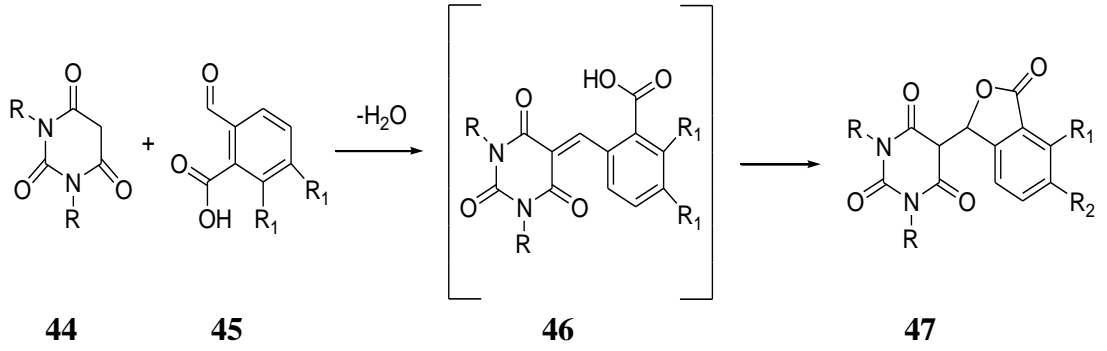
Adamson ve ark. (1999), dietil-2-tiyobarbitürik asidin **43** etanolde, oda sıcaklığında katalizör kullanmadan dimetilaminobenzaldehidle olan reaksiyonunu yüksek bir verimle gerçekleştirmişlerdir. Yapıya elektron çekici grupların ilavesi ve molekülün düzlemsel hale gelmesiyle, Knoevenagel ürünlerinin asitliğinin arttığı belirtilmiştir (Şekil 2.3).



43

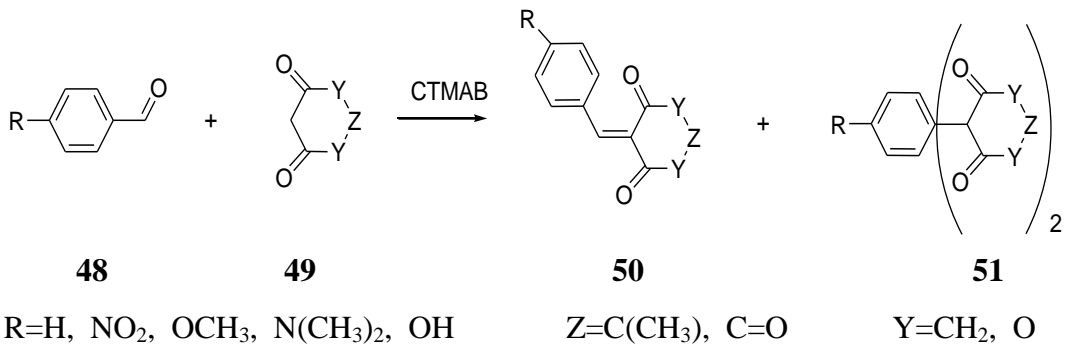
Şekil 2. 3. Dietil-2-tiyobarbitürik asidin dimetilaminobenzaldehidle olan reaksiyonundan oluşan bileşik

Krasnov ve ark. (2002), 5-konumunda heterohalkalı bir sistemi içeren barbitürik asit türevlerini farklı bir yöntemle *o*-formilbenzoik asit türevlerinden **44** başlayarak sentezlemişlerdir. Buna göre, barbitürik asit ya da 1,3-dimetilbarbitürik asit ile 2-karboksibenzaldehidin reaksiyonundan 5-benzilidenbarbitürik asit oluşması beklenirken, 5-(3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürik asit **47** elde edilmiştir. Aynı şekilde, 2-karboksi-3,4-dimetoksibenzaldehit ile barbitürik asit ya da 1,3-dimetilbarbitürik asit arasındaki reaksiyondan beklenen benziliden bileşiği yerine, ürün olarak 5-(4',5'-dimetoksi-3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürik asidin oluştuğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, reaksiyon sırasında ara ürün olarak meydana gelen 5-*o*-karboksibenzilidenin izole edilemediğini ve bu bileşikte bulunan karboksi grubu ile çift bağın intramoleküler etkileşmesi sonucu halka kapanmasıyla ürünün oluştuğunu açıklamışlardır (Şekil 2.4).



Şekil 2. 4. 5-(4',5'-dimetoksi-3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürik asitin oluşum reaksiyonu

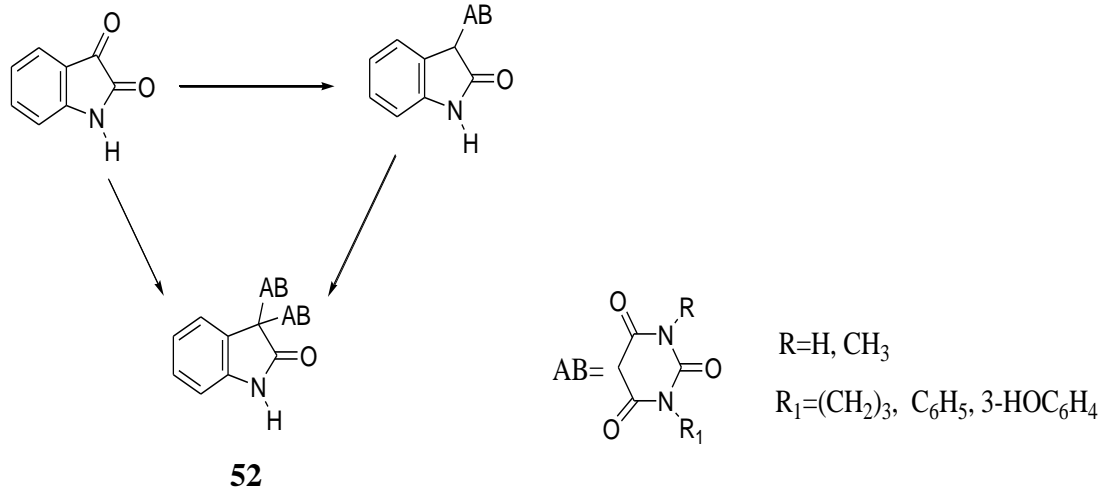
Ren ve ark. (2002), çiklik aktif metilen bileşikleri ile olan Knoevenagel reaksiyonlarının sulu ortamda setiltrimetilamonyum bromürün (CTMAB) katalitik etkisi altında gerçekleştirmişler, CTMAB'nin suda misel oluşturduğunu, moleküllerin miselin hidrokarbon zincirine toplandığını ve reaksiyonun buradaki hidrofobik çevrede meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bu reaksiyondaki başlıca faktörün primer hidrofobik zincire bağlı olduğunu ve bu hidrokarbon zinciri ne kadar uzun olur ise reaksiyonun da o kadar hızlı ve verimin o derece yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca, elde ettikleri sonuçlara göre, katyonik yüzey aktif maddelerin, anyonik olanlara oranla çok daha etkin olduğunu da açıklamışlardır (Şekil 2.5).



Şekil 2. 5. Çiklik aktif metilen bileşiklerinin Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu

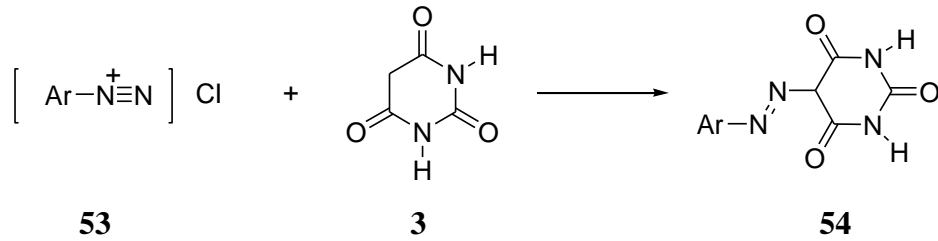
Jursic ve Stevens (2002), metanollü ya da asetik asitli ortamda, heterohalkalı bir bileşik olan isatin ile barbitürik asit ve bazı türevleri arasındaki kondenzasyondan mono-substitue ürünleri elde etmeye çalışmışlarsa da sadece

dibarbitüratların **52** sentezlendiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2. 6. Barbitürik asit türevlerinin ile isatin'le reaksiyonundan oluşan dibarbitüratlar

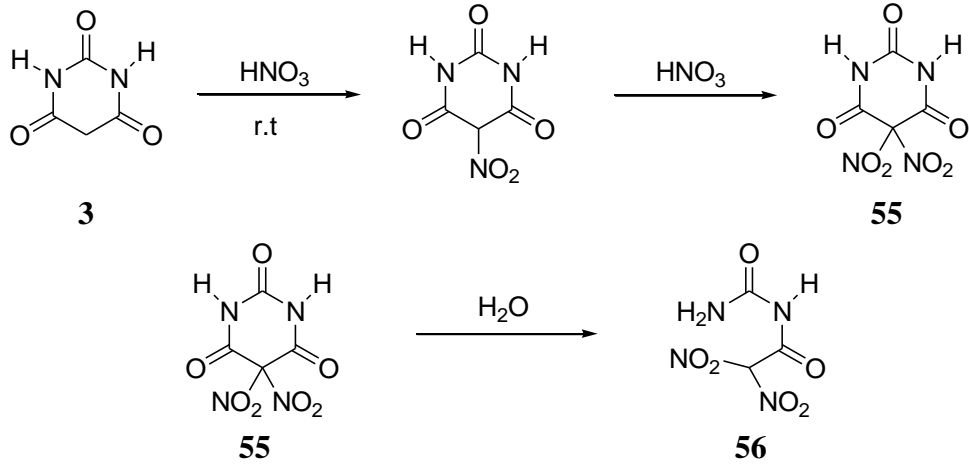
Masoud ve ark. (1998), barbitürik asidin kenetlenme reaksiyonunu incelemişlerdir. Bir diğer reaksiyonu da kenetleme reaksiyonudur Bu reaksiyonda kararsız yapıdaki diazonyum klorür tuzları barbitürik asitteki aktif metilen grubuna kenetlenmesiyle 5-(ariloza)barbitürik asit **54** bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.7).



Şekil 2. 7. 5-(Ariloza) barbitürik asit bileşiğini oluşum reaksiyonu

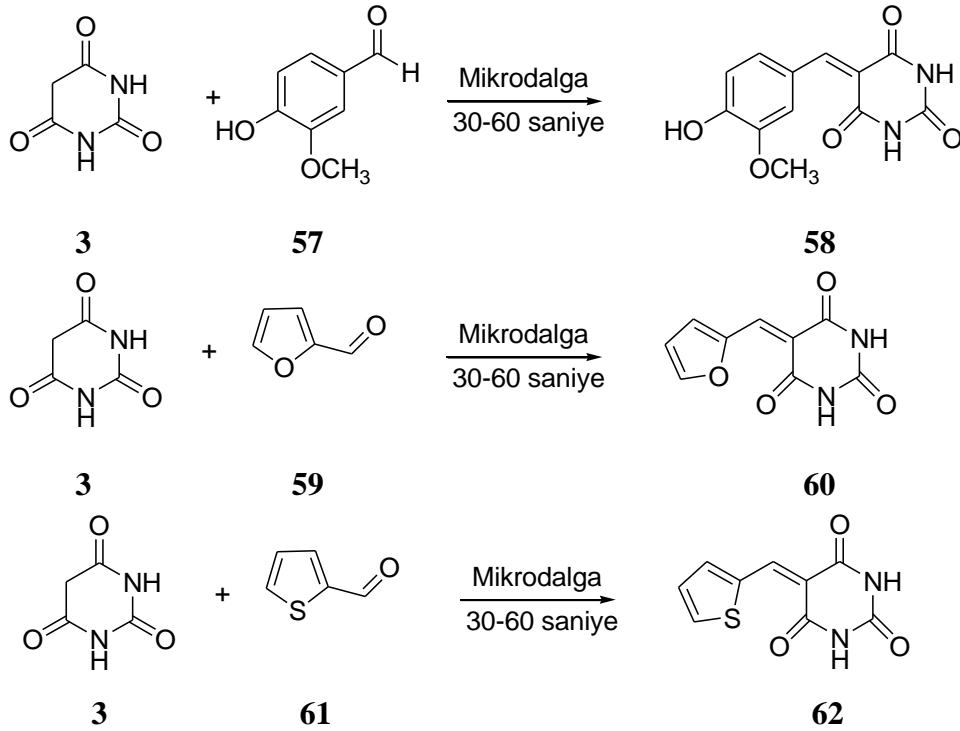
Amin ve Song (2001, 2002), sentezlenen 5-(arilazo) barbitürik asit türevlerinin, boyar madde ve spektrofotometrik analiz reaktifi olarak kullanılabilirliği oldukça yüksek olduğunu öne sürmüşler.

Langet ve ark. (2000), barbitürik asitin oda sıcaklığında dumanlı nitrik asitle tepkimeye sokulup beş pozisyonunda nitrolama yapılması uzun zamandır bilinen bir reaksiyondur. Reaksiyon ortamının sıcaklığı 40°C ye çıkartıldığında 5,5-dinitro barbitürik asit **55** oluşur. Oluşan bu dinitro ürünü nükleofillere karşı oldukça hassastır ve su ile oda sıcaklığında hemen hidroliz olur ve CO₂ ayrılmasıyla dinitroasetilüre **56** oluşmuştur (Şekil 2.8).



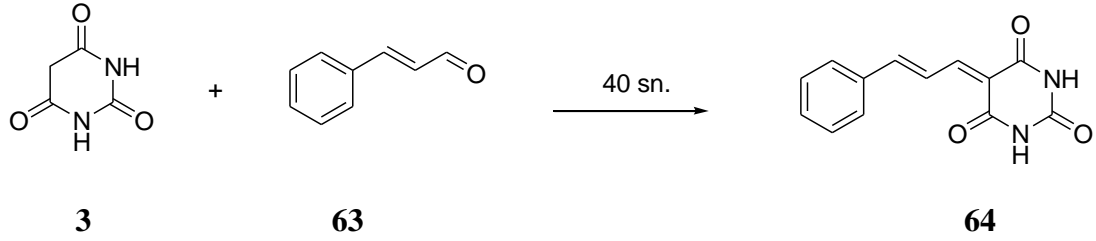
Şekil 2. 8. Barbitürük asitin nitrik asitle reaksiyonundan oluşan dinitroasetilüre bileşiği

C.S Reddy (2006), aromatik aldehytler ile barbitürük asitin Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu mikrodalga fırında yeni ve etkili bir metot geliştirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada barbitürük asit **3** ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehit **57**, furan 2-karbaldehitin **59** ve tiyofen-2-karbaldehit **61** mikrodalga fırında reaksiyonları incelenmiştir. Bu reaksiyonda verilen sırası ile % 90, % 92 ve % 93 verimler elde edilmiştir. Bu reaksiyon katalizörsüz, solventsiz ve 30-60 saniye gibi kısa bir sürede gerçekleşmesi açısından oldukça önemli olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.9).



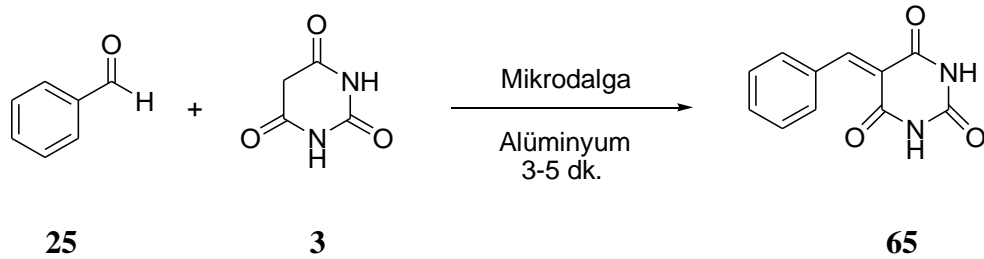
Şekil 2. 9. Barbitürük asit ile aromatik aldehytlerin mikrodalga fırında Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonları

C.S Reddy (2007), barbitirik asit **3** ve aromatik aldehit türevleriyle yaptığı deneyle bir katalizör yada bir solvante ihtiyaç duyulan geleneksel metotlara karşı α,β doymamış aromatik aldehitler **63** kullanarak Knoevenagel kondenzasyonunu mikrodalga fırında gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada yüksek verimle daha temiz ürünler elde edildiği, reaksiyonun saflaştırılmaya gerek duyulmadan 30-80 saniye gibi kısa bir sürede tamamlandığı gözlenmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2. 10. Mikrodalga altında 5-(arilprop-1-en-1-ylidene)-2,4,6-pirimidin-3(1H)-on sentezi

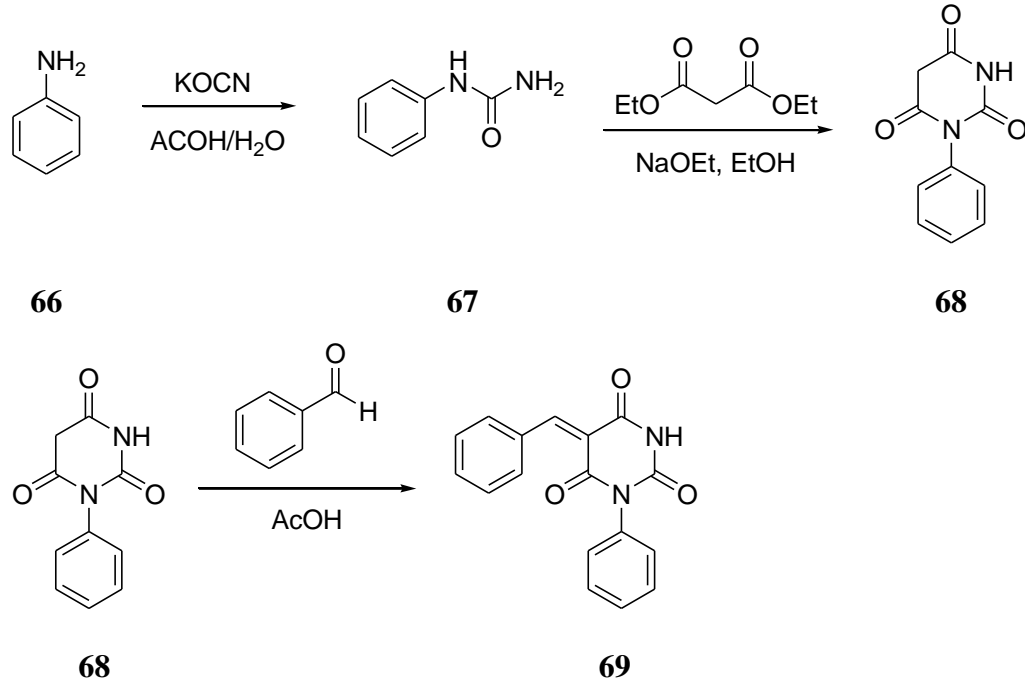
Ali ve Aboulghasem (2001), barbitürik asit ile aromatik aldehitler arasındaki Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonları mikrodalga fırında solvent olmadan alüminyum varlığında gerçekleştirmişlerdir. Bu yapmış oldukları reaksiyonlarda sentezlenen ürünler temiz elde edilmiş, reaksiyon 3-5 dakikada gibi kısa bir sürede daha yüksek verimle ve daha temiz olarak elde edilmiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2. 11. Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile mikrodalga altında 5-arilidenbarbitürik asit sentezi

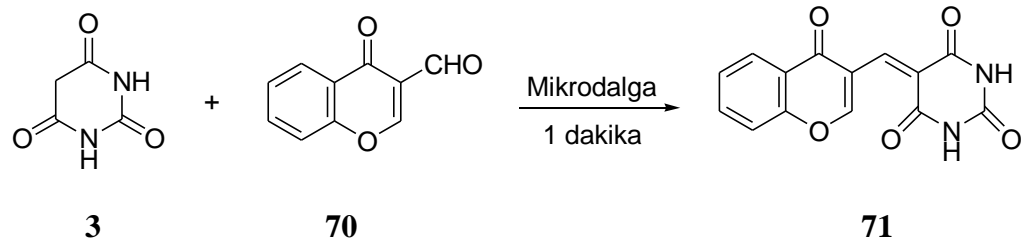
Harriman ve ark. (2008), barbitürik asit türevlerini substitue olmuş bir aminden başlayarak yeni bir metot yoluyla sentezlemişlerdir. Bu sentez yönteminde anilinden **66** başlayarak potasyum siyanat varlığında substitue olmuş bir üre türevi **67** % 90 verimle ardından bu bileşiğin etanol ve sodyum etoksi varlığında malonik asit ile reaksiyonundan sokarak 1-fenil barbitürik asiti **68** % 40 verimle sentezlemişlerdir. Daha sonra Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonundan yararlanarak sentezlenen 1-fenilbarbitürik asiti benzaldehitte substitue edilerek 5-benziliden 1-fenilbarbitürik asiti

69 % 85 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.12).

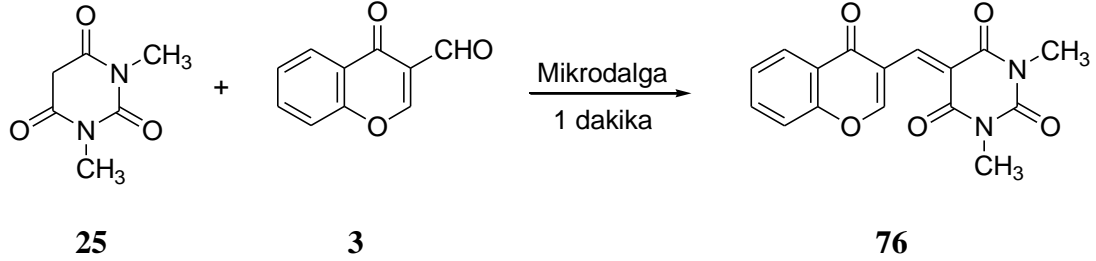


Şekil 2. 12. 5-Benziliden 1-fenilbarbitürik asit sentezi

Singh ve ark. (2010), tümör büyümesini engelleyici olarak kullanılan bileşiklerin sentezlemek için yaptığı çalışmalarda barbitürik asit **3** ile aromatik aldehytlerin Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonlarını mikrodalga fırında gerçekleştirmiştir. Barbitürik asit **3** ve 1,3-dimetil barbitürik **4** asitin 3-kromon **70** ile reaksiyonunu mikrodalga fırında gerçekleştirerek verilen sırası ile % 83 ve % 80 verimlerle yeni barbitüratlar sentezlenmiştir (Şekil 2.13).

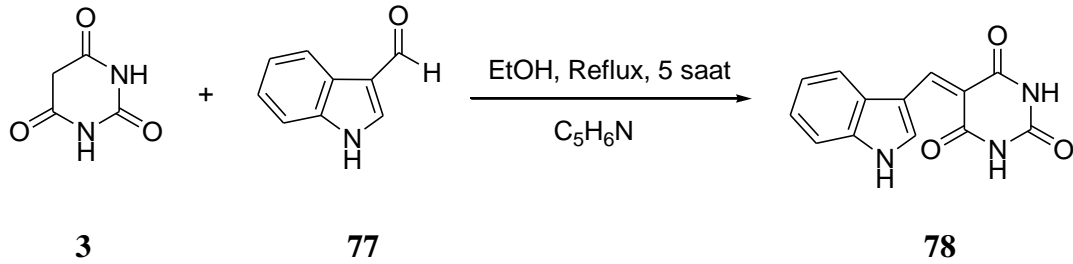


dolayıdır. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen ve bizmut tuzlarının katalizörlüğündeki bu reaksiyonda aromatik aldehytlerle, barbitürik asitin tepkimesinden 5-ariliden barbitürat türevini **76** sentezlenmiştir. Reaksiyon 30 dakikada tamamlanmış ve yüksek verim (% 78) elde edilmiştir (Şekil 2.15).

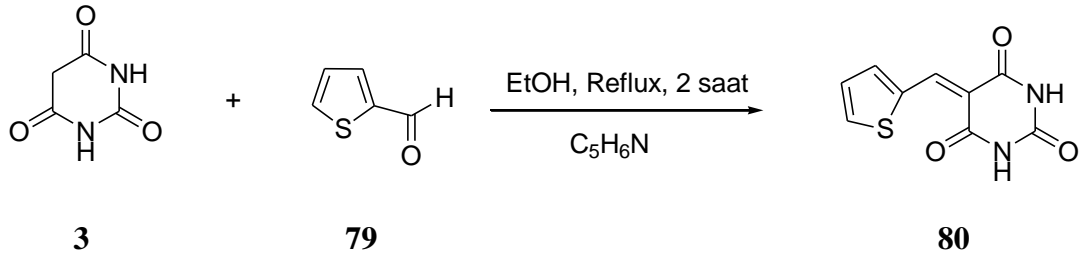


Şekil 2. 15. BiCl₃ katalizörlüğünde 5-ariliden barbitürat sentezi

Alamdar ve ark. (2007), barbitürik asit ve aldehyt türevlerinin Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonları için yeni bir metot geliştirmişlerdir. Barbitürik asitin 5 konumundaki asidik iki hidrojen atomlarının kolayca yer değiştirme reaksiyonu vermesinden dolayı barbitürat sentezi için bu yeni metodu uygulamışlardır. Piperidin varlığında aldehyt türevi olarak indol-3-karboksialdehyt **77** ve tiyofen-2-karbaldehyt **79** aldehytin barbitürik asitle 3 verdiği reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve % 90 civarında yüksek verimlerde ürünler sentezlenmiştir. Reaksiyonun basit olması, kısa zamanda tamamlanması, başlangıç maddelerinin maliyetinin ekonomik olması ve kolayca ulaşılabilir olmasından dolayı bu metot önem kazanmıştır (Şekil 2.16 ve Şekil 2.17).

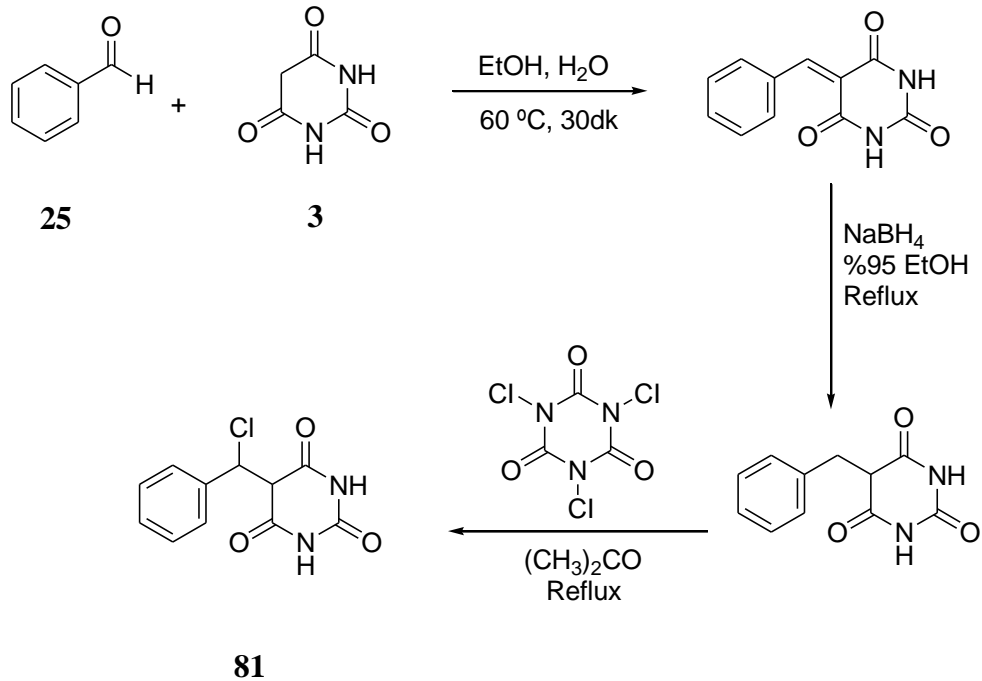


Şekil 2. 16. Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile 5-(indol-3-iliden)barbitürik asit sentezi



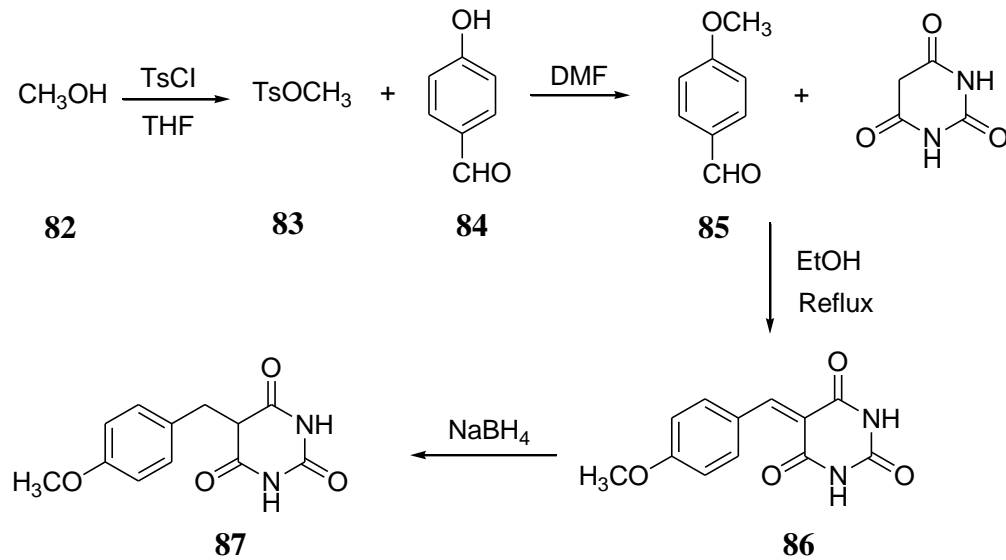
Şekil 2. 17. Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile 5-(tien-2-il-metiliden) barbitürik asit sentezi

Vieira ve ark. (2011), barbitürik asit ile benzaldehit **25** için Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu denemelerini baz kullanmadan su ve etanol solventlerini kullanarak gerçekleştirmişler ve yüksek verimle 5-benzilidenbarbitürik asiti sentezlemişlerdir. Daha sonra sentzedikleri barbitürik asidin yapısında bulunan çift bağı oda sıcaklığında % 95' lik etanolde NaBH_4 ile indirgemişlerdir. İndirgenen bu yapıyı yüzme havuzlarında suyun işlevi için kullanılan trikloro-izosiyanürik asit ile tepkimeye sokup klorlama işlemini gerçekleştirmiş ve 5-kloro-benzobarbitüratları **81** % 72-94 arasında değişen yüksek verimlerle sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiğin merkezi sinir sistemi aktivitesinin tedavisi için kullanıldığı bilinmektedir (Şekil 2.18).



Şekil 2. 18. 5-Kloro-benzobarbitüratın hazırlanması için sentez dizisi

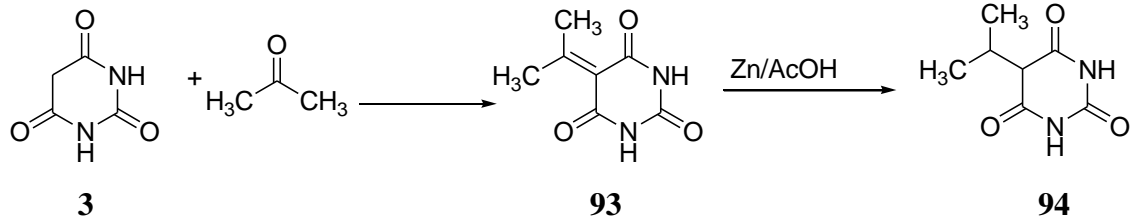
Yan ve ark. (2009), Knoevenegal kondenzasyon reaksiyonundan yararlanarak tirozinaz inhibitörü ve antibakteriyal ajan olarak kullanılan 5-benziliden barbitüratları sentezlemişlerdir. Bu metotta başlangıç maddesi olarak mono tosilatlar kullanarak alkolle **82** reaksiyona sokulmuş ve metoksitosilatlar **83** elde edilmiş, daha sonra elde edilen bu metoksitosilatlar, 4-hidroksibenzaldehit **84** etkileştirilip 4-(4-metoksibütoksi)benzaldehiti **85** sentezlenmişlerdir. Daha sonra sentezlenen bu bileşik etanol varlığında barbitürik asit **3** ile ve geri soğutucu altında kaynatılarak reaksiyona sokulmuş 5-benziliden barbitürik asit **86** elde edilmiştir. Son olarak bu bileşiğin içerisindeki çift bağı NaBH_4 ile indirgeyerek barbitüratları sentezlemişlerdir (Şekil 2.19).



Şekil 2. 19. 5-(4-(Metoksibenzil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion sentezi

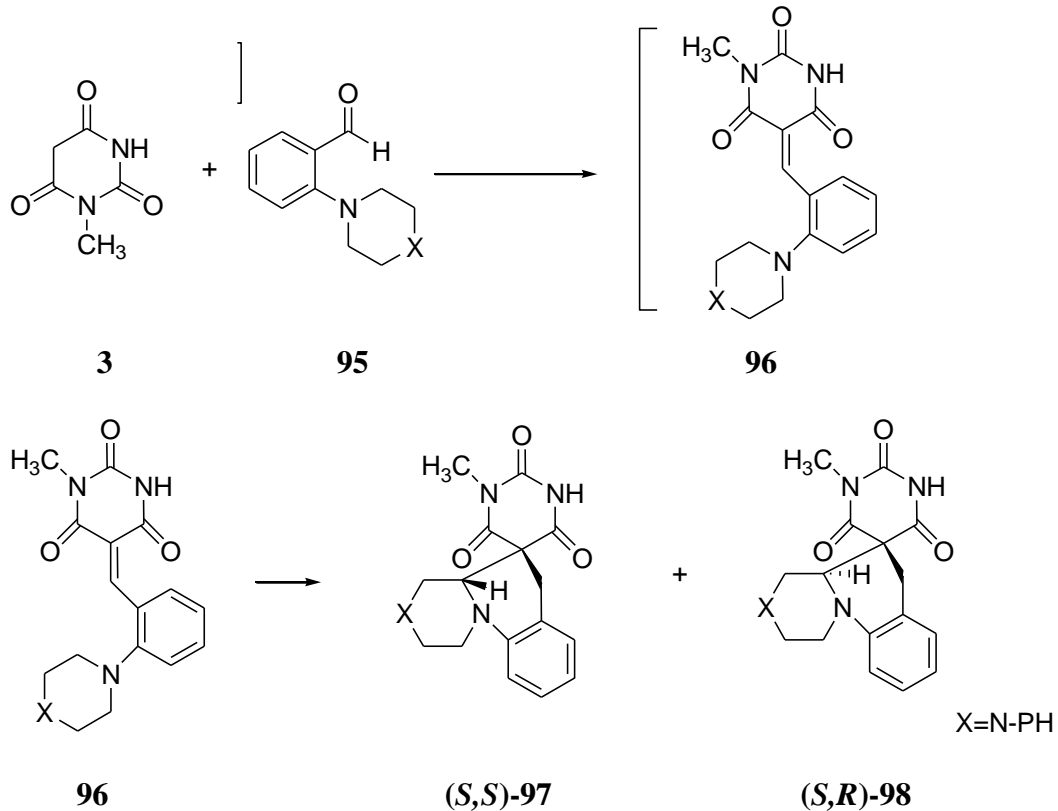
Jursic ve Neumann (2001), barbitürik asit ile alifatik ketonlarla **88** yapmış olduğu çalışmalarda barbitürik asiti alkillemiş daha sonra platin ve palladyum katalizörlerini kullanarak barbitürik asitin halka yapısının dışındaki çift bağı indirgemişlerdir. Barbitürik asit halkasında bulunan karbon-karbon arasındaki çift bağları indirgeme yaparken karbon-oksijen çift bağlarını izole etmek için benzen kullanmışlardır. Bu sayede yapıda bulunan sadece karbon-karbon arasındaki çift bağlar indirgenmiştir (Şekil 2.20 ve Şekil 2.21).

indirgeyerek 5-izopropil-1,3-dimetilbarbitrik asiti **94** % 88 verimle sentezlemiştirlerdir (Şekil 2.23).



Şekil 2. 23. 1,3-Dimetilbarbitürük asitin iki adımda indigemeli alkilasyonu

Krasnov (2010), Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonlarını % 95 lik etanol varlığında 1-metil barbitürük asit ile 2-(N-4-fenilpiperazino) reaksiyonu sonucu 1-alkil-5-(2-(ter-amino)benziliden)barbitürat **96** bileşiğini sentezlemiştir. Bu sentezlenen madde oda sıcaklığında iki yeni asimetrik merkeze sahip olarak (*S,S*) **97** ve (*S,R*) **98** diastomerlerine hızlıca geçiş yapmıştır. Bu diastereomerler % 90 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.24).



Şekil 2. 24. Kiral merkeze sahip barbitüratlar

3. MATERYAL METOD

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bileşik	Molekül formülü	Firma
Amonyum Hidrojen Fosfat	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Merck
Allil Klorür	$\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}$	Aldrich
Alüminyum Klorit	AlCl_3	Aldrich
Asetil Klorür	CH_3COCl	Aldrich
Barbitürik Asit	$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$	Merck
Dietileter	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$	Tekim
Diklorometan	CH_2Cl_2	Panreac
Dimetilfuran	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$	Merck
Dimetilformamid	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	Merck
Etil Alkol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Merck
Etil Asetat	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	Tekim
Fenilmetilamin	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$	Merck
Fosforiklorür	POCl_3	Merck
Hekzan	C_6H_{14}	Tekim
Hidro Klorik Asit	HCl	Merck
Kloroform	CHCl_3	Tekim
Magnezyum Sülfat	MgSO_4	Merck
N-Metil Barbitürik Asit	$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$	Merck
Pentan	C_5H_{12}	Merck
Silikajel	SiO_2	Merck
Sodyum Asetat	CH_3COONa	Merck
Sodyum Bor Hidrür	NaBH_4	Merck
Sodyum Hidroksit	NaOH	Merck
Trietilamin	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	Merck

Şekil 3.1. Kimyasal listesi

3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolon kromatografisinde ayrılma işlemleri sonrasında çözücülerin geri kazanılmasında Heidolph Laborata 400 döner buharlaştırıcı kullanılmıştır. Reaksiyon sürecinin takibi ince tabaka kartları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Saflaştırılan bileşiklerin erime noktaları Electrothermal 9100 dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edilmiştir.

Infrared spektrumları (FTIR) ölçümleri spektrometre ile kaydedilmiştir. Nükleer Manyetik Rezonans spektrumları ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$) kloroform-d (CDCl_3) içinde TMS standardına karşı alınmıştır.

3.3. Deneysel Çalışma

Bu tez kapsamında ilk olarak kloroenon ile (*R*) ve (*S*)-kiral amin kullanılarak enantiomerik kiral *N*-substitue pirol bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen kiral *N*-substitue pirol bileşiklerinden Vilsmeier Haack yöntemi ile kiral (*R*) ve (*S*) *N*-substitue pirol karbaldehit bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen kiral karbaldehitler barbitürik asit ile tepkimeye sokularak sırasıyla kondensasyon ve indirgenme reaksiyonları ile kiral barbitürik asit sentezleri gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. 5-Kloropent-3-en-2-on 81 Bileşiğinin Sentezi

-20 °C' de diklorometan (CH_2Cl_2) (20 mL) karışımındaki alüminyum klorür (AlCl_3) (11.2 mmol) karışımına damla damla asetil klorür (CH_3COCl) (10.5 mmol) eklenir. 10 dakika sonra diklorometanda (CH_2Cl_2) (5 mL) çözülen allil klorür (7.5 mmol) aynı sıcaklıkta 10 dakikada karışıma yavaş yavaş eklenir. Karışım -20°C' de 1 saat boyunca karıştırılıp ve su (10 mL) ve buz (10 g) içine dökülür. Çökelti 1 N HCl de çözülüp ve sulu faz (2x15 mL) diklorometanla ekstrakte edildikten sonra, organik faz %10 luk sulu NaHCO_3 çözeltisiyle yıkanır. Toplanan organik fazlar sulu MgSO_4

üzerinde kurutulur. Sentezlenen maddenin saflığı NMR spektroskopisi tarafından kontrol edilmiştir.

3.3.2. Kiral Pirol Sentezi

3.3.2.1. 2-Metil-1-((1R)-1-feniletil)-1H-pirol (R)-83 ve 2-Metil-1-((1S)-1-feniletil)-1H-pirol (S)-83 Bileşiklerinin Sentezi

N-Substitue pirol sentezi için enantiomerik olarak saf (*R*)- ve (*S*)-fenil etil amin kullanılmıştır. *N*-substitue pirol sentezi 5-kloropent-3-en-on (4.89 g, 41.25 mmol) karışımına fenilmetilamin (5 g, 41.25 mmol) ve trietilamin (12.52 g, 123.75 mmol) kuru eter (50 mL) içerisinde 8 saat boyunca geri soğucutu altında kaynatılarak gerçekleştirilmiştir. Bu karışıma 10 mL H₂O ekledikten sonra su fazı (3x25mL) eterle ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen organik fazlar susuz MgSO₄ tarafından kurutulup tuzlu su ile yıkanmıştır. Elde edilen ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (Silikajel, EtOAc:Hekzan, 1:30).

2-Metil-1-((1R)-1-feniletil)-1H-pirol sentezi (R)-106: Açık sarı katı, 6.87 g: ürün % 90 verim; mp:51-52 °C; R_f: 0.47 (EtOAc:Hekzan, 1:3); [α_D^{25}] = +16.70° (c 1, CHCl₃); IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 3100, 2970-2863, 1605-1440, 1100-1024, 762-700; ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (d, 3H, *J*=7.09 Hz, NCHCH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 5.32 (q, 1H, *J*=7.08 Hz, NCHCH₃), 5.85 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, C(3)*H*), 6.06 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, (1H,C(4)*H*), 6.73 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, C(5)*H*), 7.01 (d, 2H, *J*=7.37 Hz, Ar*H*), 7.24-7.35 (m, 3H, Ar*H*); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 12.26 (CH₃), 22.51 (CH₃), 54.85 (CH), 106.94 (pirol CH, C(3)), 107.31 (pirol CH, C(4)), 116.83 (pirol CH, C(5)), 125.58 (CH), 127.05 (CH) 128.58 (CH), 128.60 (pirol C, C(2)) 143.86 (C).

2-Metil-1-((1S)-1-feniletil)-1H-pirol sentezi (S)-106: Açık sarı katı; 6.11 g ; ürün % 80 verim; mp: 51-52 °C; R_f: 0.47 (EtOAc:Hekzan, 1:3); [α_D^{25}] = -16.70° (c 1, CHCl₃); IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 3100, 2970-2863, 1605-1440, 1100-1024, 762-700; ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (d, 3H, *J*=7.09, NCHCH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 5.18 (q, 1H, *J*=7.10 Hz, NCHCH₃), 5.80 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, 1H, C(3)*H*), 6.01 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, 1H, C(4)*H*), 6.68 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, 1H C(5)*H*), 6.87 (d, *J*=7.48 Hz, Ar*H*), 7.10-7.28 (m, 3H, Ar*H*); ¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 12.28 (CH₃), 22.53 (CH₃), 54.86 (CH),

(pirol 106.97 (CH, C(3)) (pirol 107.34 (CH, C(4)), (pirol 116.85 (C, C(5)), 125.61 (CH), 127.06 (CH), 127.28 (CH), 128.62 (pirol C, C(2)), 144.23 (C).

3.3.3. *N*-Substitue Pirol Bileşiklerin Formillenmesi

N-Substitue pirol (6.22 g, 33.62 mmol) ve dimetilformamit (2.49 g, 33.62 mmol), eter (30 mL) ve pentanın (50 mL) içerisindeki karışımda çözülür. Bu çözelti 0°C' ye soğutulup, POCl₃ (7.74 g, 50.43 mmol) 1.5 saat sürede karışıma eklenir. Karıştırma işlemine gece boyunca devam edildikten sonra bir kırmızı yağ gibi biriken iminyum tuz çöktürmeleri ve üst tabaka boşaltılır. Daha sonra 4N NaOH (150 mL) çözeltinin karıştırılmasıyla ve soğumasıyla kırmızı yağa eklenir. 1 saatten sonra sulu karışım kloroformla (2x250 mL) ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar susuz MgSO₄ üzerinde kurutulur. Ham ürün kolon kromatografisi tarafından saflaştırılmıştır (EtOAc:Hekzan, 1:5, 1:3).

(*R*)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (*R*)-108: Açık sarı katı, 4.87 g: ürün % 68 verim; mp: 107-108 °C; Rf: 0.71 (EtOAc:Hekzan, 1:3); [α_D^{25}]=+21.10° (c 0.8, CHCl₃); IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 3507-3134, 2987, 1650; ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (d, 3H, *J*=7.2 Hz, NCHCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 5.36 (q, 1H, *J*=7.20 Hz, NCHCH₃), 6.60 (d, 1H, *J*=3.2 Hz pirol C(4)*H*), 6,75 (d, 1H, *J*=3.20 Hz (pirol C(5)*H*), 7.04 (d, 2H, *J*=7.4 Hz, Ar*H*), 7.25-7.34 (m, 3H, Ar*H*), 9.85 (s, CHO); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 10.26 (CH₃), 21.99 (NCHCH₃), 54.85 (NCHCH₃), 108.64 (pirol CH, C(4)), 118.65 (pirol CH, C(3)), 122.76 (pirol C, C(5)), 125.33 (CH), 126.70 (CH) 128.86 (CH), 137.08 (pirol C, C(2)), 141.93 (fenil, C), 184.85 (C=O), C₁₄H₁₅NO analiz hesaplaması için: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.07; bulunan: C, 78.60; H, 7.24; N, 6.45.

(*R*)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (*R*)-109: Kahverengi yağ; 1.5 g; Ürün % 21 verim; mp: 107-108 °C, Rf: 0.87 (EtOAc:Hekzan, 1:3); [α_D^{25}]=+119.70° (c 11, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (d, 3H, *J*=7.20, NCHCH₃), 1.98 (s, 3H, CH₃), 6.00 (d, 1H, *J*=3.64 Hz, (pirol C(4)*H*), 6.88 (d, 1H, *J*=3.96 Hz, (pirol C(3)*H*), 6.98 (q, 1H, *J*=7.00 Hz NCHCH₃), 7.12 (d, 2H, *J*=7.34 Hz, Ar*H*) 7.22-7.34 (m, 3H, Ar*H*), 9.61 (s, CHO); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.25 (CH₃), 18.49 (NCHCH₃), 53.17 (NCHCH₃), 111.65 (pirol CH, C(4)), 125.69 (pirol CH, C(3)),

126.15 ppm (CH), 126.98 (CH), 128.42 (CH), 132.15 (pirol C, C(2)), 140.77 (pirol C, C(5)), 141.14 (fenil, C), 178.24 (C=O).

(S)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-karbaldehit (S)-110: Açık sarı katı, 5.01 g: ürün % 70 verim; mp: 107-108 °C; Rf: 0.71 (EtOAc:Hekzan, 1:3); $[\alpha_D^{25}] = -21.90^\circ$ (c 0.8, CHCl₃); IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 3507-3134, 2987, 1650; ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (d, 3H, $J=7.18$ Hz, NCHCH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 5.37 (q, 1H, $J=7.07$ Hz, NCHCH₃), 6.61 (d, 1H, $J=3.23$ Hz (pirol C(4)H), 6,76 (d, 1H, $J=3.26$ Hz (pirol C(5)H), 7.03 (d, 2H $J=7.33$ Hz, ArH), 7.26-7.37 (m, 3H, ArH), 9.86 (s, CHO); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 10.42 (CH₃), 22.06 (NCHCH₃), 54.91 (NCHCH₃), 109.06 (pirol CH, C(4)), 118.50 (pirol CH, C(3)), 122.86 (pirol C, C(5)), 125.63 (CH), 127.72 (CH), 128.92 (CH), 136.85 (pirol C, C(2)), 141.80 (fenil, C), 185.18 (C=O), C₁₄H₁₅NO analiz hesaplaması için: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.07; bulunan: C, 78.55; H, 7.31; N, 6.30.

(S)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-2-karbaldehit (S)-111: Kahverengi Yağ; 1.72 g; Ürün % 24 verim; Rf: 0.87 (EtOAc:Hekzan, 1:3); $[\alpha_D^{25}] = -118.90^\circ$ (c 11, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (d, 3H, $J=7.09$ Hz, NCHCH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃), 5.97 (d, 1H, $J=3.87$ Hz, (pirol, C(4)H), 6.85 (d, 1H, $J=3.91$ Hz, (pirol C(3)H), 6.95 (q, 1H, $J=7.02$ Hz NCHCH₃), 7.08 (d, 2H, $J=7.68$ Hz, ArH) 7.19-7.30 (m, 3H, ArH), 9.43 (s, CHO); ¹³C-NMR. (100 MHz, CDCl₃) δ 14.23 (CH₃), 18.49 (NCHCH₃), 53.21 (NCHCH₃), 111.65 (pirol CH, C(4)), 125.71 (pirol CH, C(3)), 126.15 (CH), 126.99 (CH), 128.42 (CH), 132.17 (pirol C, C(2)), 140.82 (pirol C, C(5)), 141.16 (fenil, C), 178.26 (C=O). C₁₄H₁₅NO için analiz hesaplaması: C, 78.84; 7.09; N, 6.07 bulunan: C, 78.84; H, 6.86; N, 6.67.

3.3.4. Kiral Barbitürat Sentezi

Barbitürik asit (0.17 g, 1.4 mmol), H₂O (5 mL), (NH₄)₂HPO₄ (0.32 g, 0.25 mmol), ve *N*-substitue pirol karbaldehit (0.35 g, 1.4 mmol) oda sıcaklığında karıştırılıp ince tabaka kromatografisi ile kontrolü yapılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra süzülüp H₂O ve etilalkol ile yıkanır. Daha sonra sentezlenen barbitüratı indirgemek için sodyumborhidrür (NaBH₄) ile tepkime sokulur. *N*-substitue kirale barbitürat (0.5 g,

3.9 mmol) ve NaBH₄ (0.0703 g, 0.018 mmol), 250 mL' lik bir balona alınır ve üzerine 150 mL %95 lik etanol eklenir. Hidrojen gaz çıkışı bitinceye kadar oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra edildikten sonra oda sıcaklığına kadar soğutulan karışım 6M HCl ile pH 2' ye ayarlanır. Solvent uçurulduktan sonra karışım etil asetat ile 3 defa ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ eklenerek içindeki fazla su alınır ve süzülerek solvent tekrar uçurulur. Katı ürün etanolde tekrar kristallendirilir.

5-((2-Metil-1-(R)-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-

trion (R)-112: Açık sarı katı, 0.15 g ürün, % verim % 45; mp: 193 °C; Rf:0.21, (EtOAc:hekzan, 1:3) $[\alpha_D^{25}]_{c=0.8, CHCl_3}$ =+35.2° (c 0.8, CHCl₃); IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 3507-3134, 2987, 1650; ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (d, 3H, *J*=7.2 Hz, NCHCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 5.30 (q, 1H, *J*=7.2 Hz, NCHCH₃), 6.50 (d, 1H, *J*=3.2 Hz, pirol C(4)*H*), 6.80 (d, 1H, *J*=3.2 Hz, pirol C(5)*H*), 7.10 (d, 2H *J*=7.4 Hz, Ar*H*), 7.23-7.35 (m, 3H, Ar*H*), 8.12 (s, 1H, CH), 11.10 (s, 1H, NH), 11.50 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 10.80 (CH₃), 22.12 (NCHCH₃), 55.20 (NCHCH₃), 106.50 (pirol CH, C(4)), 111.65 (pirol CH, C(3)), 123.76 (pirol C, C(5)), 124.33 (C, C(5)), 125.90 (CH), 126.36 (CH), 128.86 (CH), 133.12 (pirol C, C(2)), 144.93 (fenil, C), 148.2 (CH, CHC(5)), 154.35 (NH-C=O), 165.26 (C=O).

5-((2-Metil-1-((1R)-1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-

trion (R)-113: Açık sarı katı, 0.15 g ürün, % 45 verim; mp:178 °C; Rf: 0.11 (MeOH:EtOAc, 1:1); $[\alpha_D^{25}]_{c=0.5, CHCl_3}$ =+22.1° (c 0.5, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (d, 3H, *J*=7.2 Hz, NCHCH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.20 (d, 2H, *J*=6.9 Hz CHCH₂), 4.12 (t, 1H, *J*=7.2 Hz CHCH₂), 5.25 (q, 1H, *J*=7.2 Hz, NCHCH₃), 6.42 (d, 1H, *J*=3.2 Hz, pirol C(4)*H*), 6.62 (d, 1H, *J*=3.2 Hz, pirol C(5)*H*), 7.10 (d, 2H, *J*=7.4 Hz, Ar*H*), 7.20-7.33 (m, 3H, Ar*H*), 11.08 (s, 1H, NH), 11.35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 9.80 (CH₃), 22.50 (CHCH₂), 25.62 (NCHCH₃) 50.12 (CHCH₂), 54.51 (NCHCH₃), 112.21 (pirol CH, C(4)), 118.55 (pirol CH, C(3)), 122.61 (pirol C, C(5)), 125.18 (CH) 126.50 (CH), 127.20 (CH), 129.85 (pirol C, C(2)), 143.73 (fenil, C), 155.10 (NH-C=O) 174.55 (C=O).

5-((5-Metil-1-((1R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-

trion (R)-114: Açık sarı katı, 0.52 g ürün, % 65 verim; mp:182 °C; Rf: 0.21

(MeOH:EtOAc, 1:1); $[\alpha_D^{25}] = +78.20^\circ$ (c 0.6, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.82 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 5.85 (q, 1H, $J=7.2$, NCHCH₃) 6.01 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.55 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(3)H), 7.16 (d, 2H, $J=7.4$ Hz, ArH), 7.23-7.38 (m, 3H, ArH), 8.51 (s, 1H, CH), 11.11 (s, 1H, NH), 11.30 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 11.80 (CH₃), 26.20 (NCHCH₃), 48.20 (NCHCH₃), 107.15 (pirol CH, C(4)), 116.25 (pirol CH, C(3)), 125.10 (C, C(5)), 126.25 (CH), 127.52 (CH), 128.25 (CH), 128.87 (pirol C, C(5)), 129.57 (pirol C, C(2)), 143.16 (fenil, C), 155.17 (NH-C=O) 169.82 (C=O).

5-((5-Metil-1-((1R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (R)-115: Açık sarı katı, 0.35 g ürün, % 67 verim; mp:196 °C; Rf: 0.23 (MeOH:EtOAc, 1:1); $[\alpha_D^{25}] = +86.10^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.32 (d, 2H, $J=6.9$ Hz CHCH₂), 3.95 (t, 1H, $J=7.2$ CHCH₂), 5.90 (q, 1H, $J=7.2$, NCHCH₃), 6.25 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.61 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(3)H), 7.12-7.39 (m, 5H, ArH), 11.18 (s, 1H, NH), 11.41 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 10.22 (CH₃), 20.11 (CHCH₂), 23.82 (NCHCH₃) 45.10 (NCHCH₃), 55.72 (CHCH₂), 106.15 (pirol CH, C(4)), 109.85 (pirol CH, C(3)), 123.90 (pirol CH, C(2)), 126.12 (CH) 126.21 (CH), 127.85 (CH), 129.85 (pirol CH, C(5)), 143.17 (fenil, C), 154.21 (NH-C=O), 174.12 (C=O).

5-((2-Metil-1-((1S)-1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (S)-116: Açık sarı katı, 0.15 g ürün % 45; mp:193 °C; Rf: 0.11 (MeOH:EtOAc, 1:1); $[\alpha_D^{25}] = -35.20^\circ$ (c 0.8, CHCl₃); IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 3507-3134, 2987, 1650; ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 5.15 (q, 1H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 6.54 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.86 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(5)H), 7.12 (d, 2H $J=7.4$ Hz, ArH), 7.20-7.33 (m, 3H, ArH), 8.18 (s, 1H, CH), 11.08 (s, 1H, NH), 11.35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 10.83 (CH₃), 24.42 (NCHCH₃), 55.80 (NCHCH₃), 108.50 (pirol CH, C(4)), 117.65 (pirol CH, C(3)), 123.28 (pirol C, C(5)), 125.40 (C, C(5)), 128.10 (CH), 128.93 (CH), 130.01 (CH), 134.17 (pirol C, C(2)), 143.23 (fenil, C), 147.58 (CH, CHC(5), 154.10 (NH-C=O), 165.32 (C=O).

5-((2-Metil-1-((1S)-1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (S)-117: Açık sarı katı, 0.12 g ürün, % 42 verim; mp:178 °C; Rf: 0.11 (MeOH:EtOAc,

1:1); $[\alpha_D^{25}] = -18.10^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.24 (d, 2H, $J=6.9$ Hz CHCH₂), 3.83 (t, 1H, $J=7.2$ Hz CHCH₂), 5.23 (q, 1H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 6.45 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.65 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(5)H), 7.18 (d, 2H, $J=7.4$ Hz, ArH), 7.21-7.36 (m, 3H, ArH), 11.01 (s, 1H, NH), 11.28 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 12.20 (CH₃), 20.05 (CH₂), 25.61 (CHCH₃), 44.65 (CHCH₂), 54.32 (CHCH₃), 112.28 (pirol CH, C(4)), 117.65 (pirol CH, C(3)), 121.60 (pirol C, C(5)), 125.71 (CH), 126.25 (CH), 127.52 (CH), 128.85 (pirol C, C(2)), 143.86 (C, Ph), 155.25 (NH-C=O), 173.55 (C=O).

5-((5-Metil-1-((1S)-1-feniletil)-1H-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-

trion (S)-118: Açık sarı katı, 0.48 g ürün, % 62 verim; mp:182 °C; Rf: 0.21 (MeOH:EtOAc, 1:1); $[\alpha_D^{25}] = -78.20^\circ$ (c 0.6, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 5.70 (q, 1H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 6.25 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.80 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(3)H), 7.10 (d, 2H, $J=7.4$ Hz, ArH), 7.20-7.39 (m, 3H, ArH), 8.41 (s, 1H, CH), 11.19 (s, 1H, NH), 11.21 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 13.21 (CH₃), 26.28 (NCHCH₃), 47.50 (NCHCH₃), 108.25 (pirol CH, C(4)), 116.52 (pirol CH, C(3)), 124.82 (C, C(5)), 126.72 (CH), 127.85 (CH), 128.12 (CH), 128.97 (pirol C, C(5)), 130.12 (pirol C, C(2)), 142.75 (fenil, C), 154.45 (NH-C=O), 169.76 (C=O).

5-((5-Metil-1-((1S)-1-feniletil)-1H-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion

(S)-119: Açık sarı katı, 0.48 g ürün, % 65 verim; mp:196 °C; Rf: 0.23 (MeOH:EtOAc, 1:1); $[\alpha_D^{25}] = -86.10^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 3.55 (d, 2H, $J=6.9$ Hz CHCH₂), 3.95 (t, 1H, $J=7.2$ Hz CHCH₂), 5.75 (q, 1H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 6.40 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.85 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(5)H), 7.19 (d, 2H, $J=7.4$ Hz, ArH), 7.29-7.45 (m, 3H, ArH), 10.90 (s, 1H, NH), 11.20 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 12.30 (CH₃), 20.00 (CHCH₂), 23.26 (NCHCH₃), 44.86 (NCHCH₃), 53.27 (CHCH₂), 108.25 (pirol CH, C(4)), 112.27 (pirol CH, C(3)), 123.99 (pirol CH, C(2)), 126.21 (CH), 127.82 (CH), 128.25 (CH), 129.01 (CH), 129.97 (pirol CH, C(5)), 143.38 (fenil, C), 154.80 (NH-C=O), 169.86 (C=O).

1-Metil-5-((5-metil-1-((R)-1-feniletil)-1H-pirol-2-il)metilen)pirimidin-

2,4,6(1H,3H,5H)-trion (R)-121: Sarı katı, 0.52 g ürün, % 25 verim; mp:182 °C; Rf: 0.21 (MeOH:EtOAc, 1:1); $[\alpha_D^{25}] = +12.21^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz,

CDCl₃) δ 2.08 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 1H, $J=7.2$ NCH₃), 6.15 (q, 1H, $J=7.2$ Hz NCHCH₃), 6.40 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.71 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(3)H), 7.25 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, ArH), 7.31-7.45 (m, 3H, ArH), 8.42 (s, 1H, CH) 11.35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 12.80 (CH₃), 22.20 (NCHCH₃), 30.02 (NCH₃) 48.20 (NCHCH₃), 108.12 (pirol CH, C(4)), 113.22 (pirol CH, C(3)), 124.10 (C, C(5)), 128.12 (pirol CH, C(5)), 128.60 (CH), 128.82 (CH), 129.01 (CH), 131.22 pirol CH, C(2)), 134.75 (CH), 144.41 (fenil, C), 154.12 (CH₃-N-CONH), 160.18 ppm (CH₃-N-CO) ve 169.82 (NH-CO).

(R/S)-1-Metil-5-((5-metil-1-((R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metil)pirimidin-

2,4,6(1H,3H,5H)-trion (R/S,R)-122: Sarı katı, 0.22 g ürün, % 35 verim; mp:186 °C; Rf: 0.15 (MeOH:EtOAc, 1:1); [α_D^{25}]=+15.82° (c 0.5, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, $J=6.9$ Hz, NCH₃), 5.09-5.22 (dd, 1H, $J=15.5$, $J=7.8$ Hz NCHCH₂), 5.28-5.45 (dd, 1H, $J=15.4$, $J=2.8$ Hz NCHCH₂), 5.60-5.69 (dd, 1H, $J=15$. Hz, $J=3.4$ Hz CHCH₂), 6.35 (q, 1H, $J=7.2$ Hz NCHCH₃), 6.61 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(4)H), 6.90 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(5)H), 7.25 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, ArH), 7.30-7.50 (m, 3H, ArH), 11.35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: (100 MHz CDCl₃) δ 10.00 (CH₃), 22.12 (CHCH₂), 24.38 (NCHCH₃), 29.48 (NCH₃), 44.38 (NCHCH₃), 53.27 (CHCH₂), 106.27 (pirol CH, C(4)), 114.38 (pirol CH, C(3)), 122.12 (pirol CH, C(2)), 124.09 (pirol CH, C(5)), 126.12 (CH), 127.52 (CH), 129.81 (CH), 143.27 (fenil, C), 155.21 (CH₃-N-CONH), 171.81 (CH₃-N-CO), 174.27 (NH-CO).

(R/S,R)-1-Metil-5-((5-metil-1-((R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metil)pirimidin-

2,4,6(1H,3H,5H)-trion (R/S,R)-123: Sarı katı, 0.28 g ürün, % 35 verim; mp:190 °C; Rf: 0.13; (MeOH:EtOAc, 1:1); [α_D^{25}]=+7.89° (c 0.5, CHCl₃); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, NCHCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, NCH₃), 5.10-5.21 (dd, 1H, $J=15.4$, $J=7.7$ Hz NCHCH₂), 5.30-5.48 (dd, 1H, $J=15.3$, $J=2.7$ Hz NCHCH₂), 5.63-5.72 (dd, 1H, $J=15.3$ Hz, $J=2.7$ Hz CHCH₂), 6.40 (q, 1H, $J=7.2$ Hz NCHCH₃), 6.53 (d, 1H, $J=3.8$ Hz, pirol C(4)H), 6.92 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, pirol C(3)H), 7.20 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, ArH), 7.28-7.43 (m, 3H, ArH), 11.35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR: 11.22 (CH₃), 21.82 (CHCH₂), 23.55 (NCHCH₃), 29.75 (NCH₃), 44.25 (NCHCH₃), 52.75 (CHCH₂), 107.82 (pirol CH, C(4)), 113.25 (pirol CH, C(3)), 124.22 (pirol CH,

C(2)), 125.15 (pirol CH, C(5)), 126.52 (CH), 127.86 (CH), 129.92 (CH), 143.82 (fenil, C), 153.31 (CH₃-N-CONH), 171.72 (CH₃-N-CO), 174.57 (NH-CO).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Optikçe aktif saf bileşiklerin sentezi rasemik karışımlardan daha etkili olduğu için çağdaş kimya açısından çok önemlidir. Kiral yapıdaki bu maddeler ve bu maddelerin türevleri bizim günlük yaşamımızda kolayca kullanılır. Asimetrik sentez ilaç endüstrisi, boya sanayisi gıda katkı maddeleri, renk ve koku verici ajan olarak kullanılan bu sektörler açısından son derece önemlidir.

Bu ürünlerin enantiyomerik olarak yüksek saflıkta elde edilebilmek için her geçen gün yeni kiral bileşikler sentezlenerek optikçe aktif saf bileşiklerin çeşitliliği arttırılmaktadır. Tabiki bu maddelerin endüstriyel uygulanabilirliği, düşük maliyetli olması, sentez kolaylığı önemli parametrelerdir.

Yapılan bu çalışmada, 5-konumunda kiral heterosiklik yapı içeren pirimidintrion tipi bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Pirimidintrion yani barbiturik asit ve türevlerinin farmasötik kimyada oldukça önemli bir yeri bulunmaktadır. Bu bileşiklerin hipnotik, sedatif ve anestetik ilâçlar olarak tıptaki klâsik uygulamalarının yanı sıra, 1999 yılından bu güne özellikle anti-tümör, anti-kanser ve anti-osteoporosis etkileri açısından kullanılmaya başlanmış olması biyolojiksel aktivitelerini oldukça geniş bir alana yaymıştır.

Barbiturik asidin kendisinin yanı sıra *N*-alkilbarbitürik asitler ve bunların 2-tiyo analogları da oldukça güçlü asidik özellik göstermektedirler. Bu bileşikler, içerdikleri aktif metilen grubu nedeniyle α -hidrojeni olmayan aldehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonlarını vermektedirler. Knoevenagel kondenzasyonu olarak bilinen bu reaksiyonda alifatik aldehitlerle ve sonraları aromatik aldehitlerle çok sayıda denemeler yapılmıştır. Bu reaksiyonlardan genellikle mono- ve disubstitue kondenzasyon ürünleri izole edilmiş ve tek bir ürünün kantitatif oluşumu için basit bir yöntemin geliştirilmesi sentetik kimyacıların ilgi odağı olmuştur. Bu amaçla çeşitli nötral, asidik ve bazik katalizörler de kullanılmıştır.

Bu çalışmada ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak kiral merkez içeren heterosiklik aldehitler kullanılarak bir veya birden fazla kiral merkez içeren barbitüratların sentezleri amaçlanmıştır.

Barbitürat yapısındaki yeni kiral bileşiklerin sentezi, literatürde kullanılan akiral yapıdaki aldehitler yerine farklı konfigürasyonlara sahip kiral heterosiklik aldehitler

kullanılarak hazırlanacaktır. Bu çalışmada elde edilecek optikçe aktif barbitüratlar farmakolojik olarak önemli bileşiklerin sentezinde kullanılmaları nedeniyle kolay, ekonomik, hassas ve yüksek enantiyomerik saflıktaki sentezleri önemlidir.

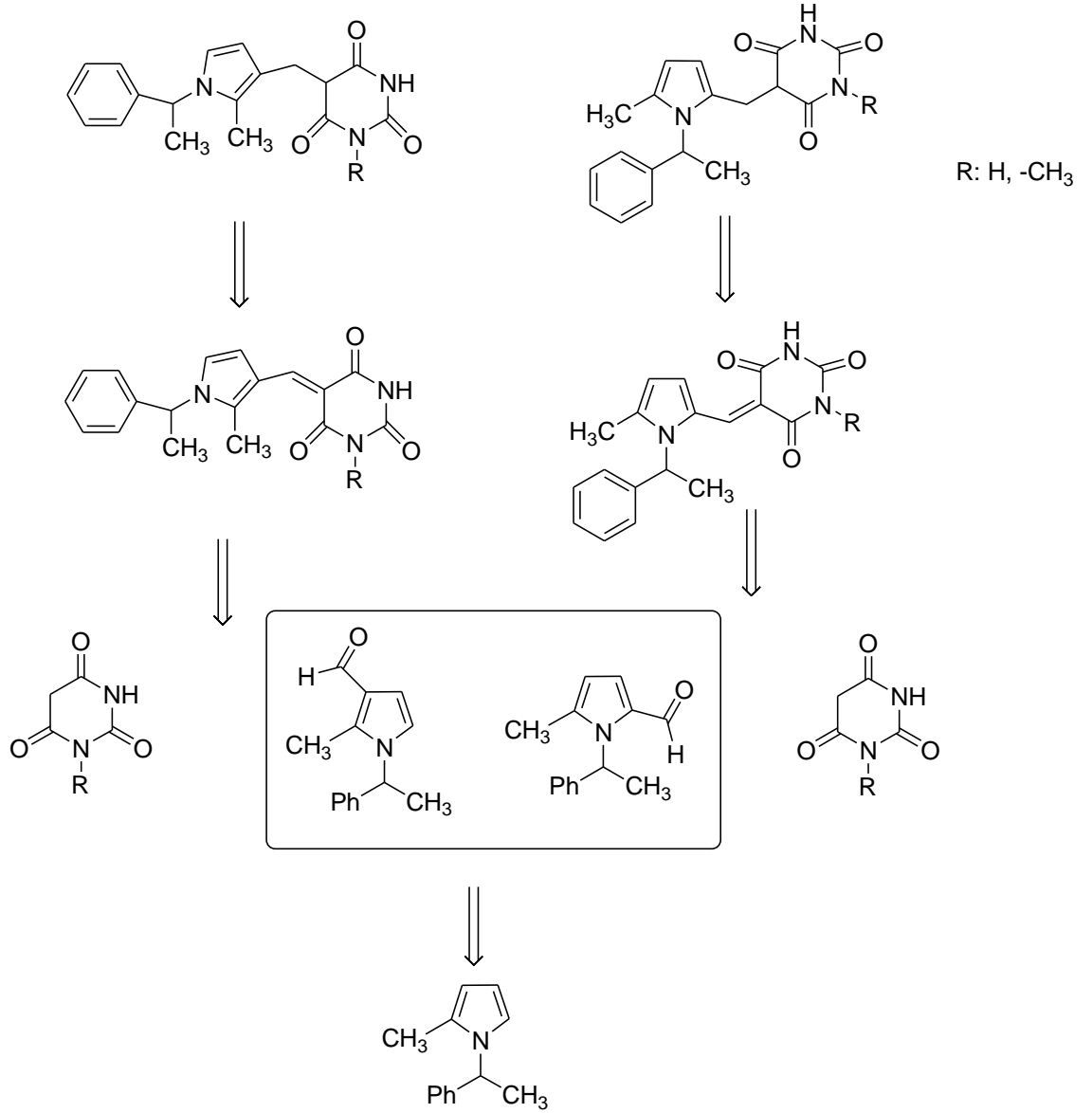
Heterohalkalı grupları içeren barbiturik asit türevleri, diğerlerine oranla hemen hemen yok denecek kadar azdır; olanlar da genellikle farklı yöntemlerle ve son beş yıl içinde sentezlenmiştir. Örneğin Jursic, 2001 yılında 3-formilindol, *trans*-3-(2-furil)akrolein ve furfural ile barbiturik asit arasındaki reaksiyonları gerçekleştirmiştir (Jursic, 2001).

2002'de ise Krasnov ve arkadaşları, *o*-formilbenzoik asit ile barbiturik asit türevini reaksiyona sokmuşlar ve asit grubunun katılımıyla benzofuran sistemini oluşturmuşlardır (Krasnov, 2002).

Jursic ve Stevens isatin ile barbiturik asit türevleri arasındaki kondenzasyondan monosubstitue ürünleri elde etmeğe çalışmışlarsa da, hedeflerine ulaşamayarak sadece bisbarbituratları sentezlemişlerdir. Buna karşılık, hetaril substitue monobarbituratların sentezi, beş üyeli halka sistemlerini içeren heterohalkalı karboksaldehitler ile barbiturik asit türevleri arasındaki Knoevenagel reaksiyonundan 2004 yılında çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilmiştir (Zorbozan, 2004).

Literatürde bilinen pirol yapısı içeren barbitürük asit türevlerinden farklı olarak bu çalışmada *N*-substitue kiral pirol yapısı içeren barbitürük asit türevleri sentezlenmiştir.

Bu çalışmada (*R*)- ve (*S*)- fenil etilaminden başlayarak enantiyomerik kiral *N*-substitue pirol bileşikleri sentezlenerek Vilsmeier Hack yöntemi ile bu kiral pirol bileşikleri heterosiklik karbaldehitlere dönüştürülmüştür. Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu kiral karbaldehitlerin barbitürük asit ve *N*-metil barbitürük asit reaksiyona sokulmuş ve elde edilen ürün NaBH₄ varlığında indirgenerek bir veya birden fazla kiral merkez içeren barbitürat yapısında kiral bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya ait retrosentez planı Şekil 4.1' de verilmiştir.



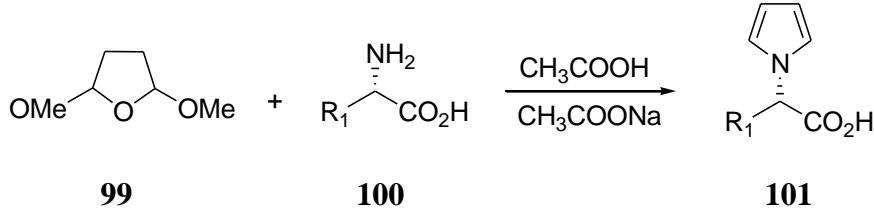
Şekil 4. 1. Retrosentez planı

4.1. N-Substitue Kiral Pirol Türevlerinin Sentezi

Pirol türevleri biyolojik olarak birçok farklı aktif bileşiklerin sentezi için önemli başlangıç materyalidir (Jefford, 1991; Sardina, 1996).

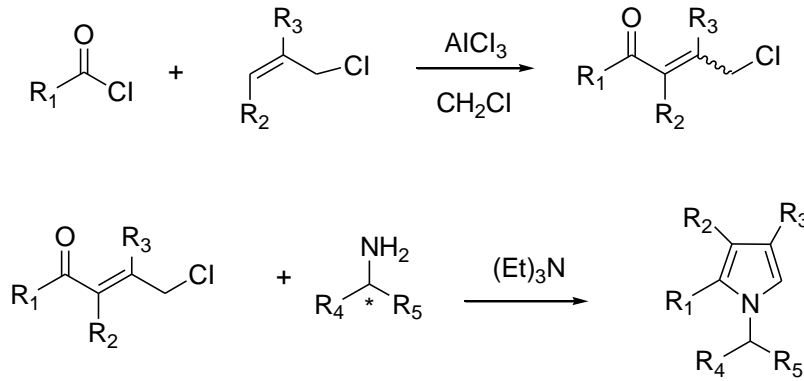
Piroler geleneksel olarak Paal-Knorr Pirol sentezi olarak bilinen bir reaksiyon olan amonyum yada ana aminlerle 1,4-dikarbonil bileşiklerin kondenzasyon reaksiyonu yolu ile hazırlanır (Knorr, 1884).

Substitue kiral pirol türevleri **101**, 2,5-dimetoksitetrahydrofuran **99** ile amino asitlerin **100** kondenzasyonu tarafından hazırlanır (Şekil 4.2). Rasemikleşme problemi reaksiyon asetik asit yada sodyum asetat içeren bir karışımda ortaya çıktığı zaman bu sentezde görülebilir (Jefford, 1996). Bu metot ayrıca pirol türevlerindeki β -amino alkollerin dönüşümü için de uygulanır. Fakat optik ürün düşüktür ve tüm piroler rasemikleşmeye maruz kalabilir (Jefford, 1994).



Şekil 4. 2. 2,5-Dimetoksitetrahydrofuran ile amino asidin kondenzasyonu

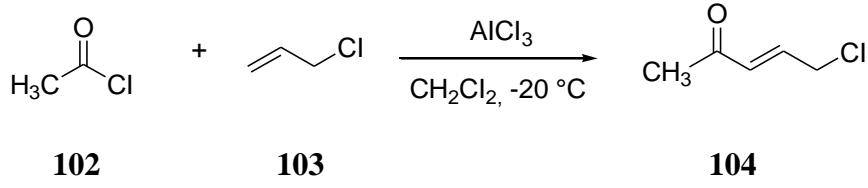
Pirol bileşiklerini sentezlemek için literatürde birçok prosedür vardır en kullanışlı ve en etkili metot Demir (1997) tarafından rapor edilmiştir. Demir, aminler, amino alkoller ve amino asitlerden *N*- ve 2-substitue kiral pirolerin sentezi için yeni ve etkili bir metot geliştirmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. Kiral pirolün sentezi

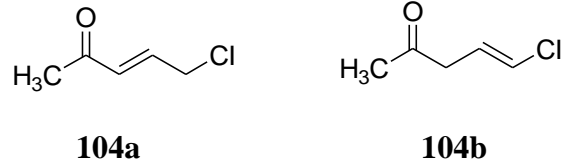
4.1.1. 5-Kloropent-3-en-2-on 81 Bileşiğinin Sentezi

5-Kloropent-en-2-on, pirol halkasının sentezi için başlangıç materyali olarak kullanılmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4. 4. 5-Kloropent-3-en-2-on'un **104** sentezi

5-Kloropent-3-en-2-on **104** sentezi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ' de CH_2Cl_2 ' deki AlCl_3 karışımına CH_3COCl **102** ve allil klorür' ün **103** ilavesi ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon iki farklı izomer vermiştir Şekil 4.5' de Pirol halkasının formilizasyonunda gösterildiği gibi her iki **104a** ve **104b** pirol halka ürününe aminlerle benzer reaksiyon vermiştir. İki ürün oluştuğu için saflaştırılma yapılmamıştır.



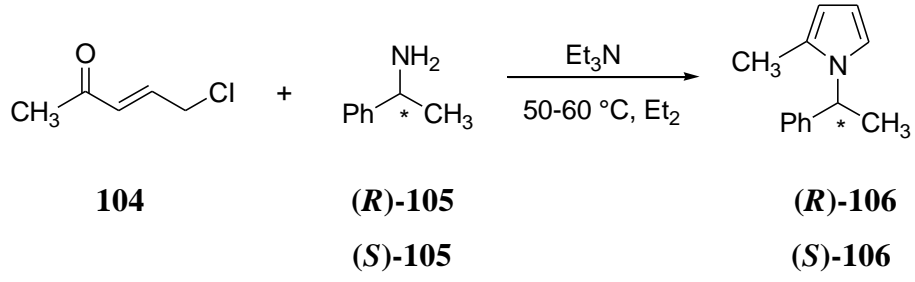
Şekil 4. 5. 5-Kloropent-3-en-2-on'un izomerleri **104a** ve **104b**

104a Bileşiğinin reaksiyon ürünü reaksiyon sıcaklığına bağlıdır. Reaksiyon sıcaklığı reaksiyon sırasında $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ve $-20\text{ }^\circ\text{C}$ arasında olmalıdır. Reaksiyon sıcaklığının artışı ürünün bozulmasına ve polimerleşmesine sebep olabilir.

4.1.2. 2-Metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (*R*)-**106** ve 2-Metil-1-((1*S*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (*S*)-**106** Bileşiklerinin Sentezi

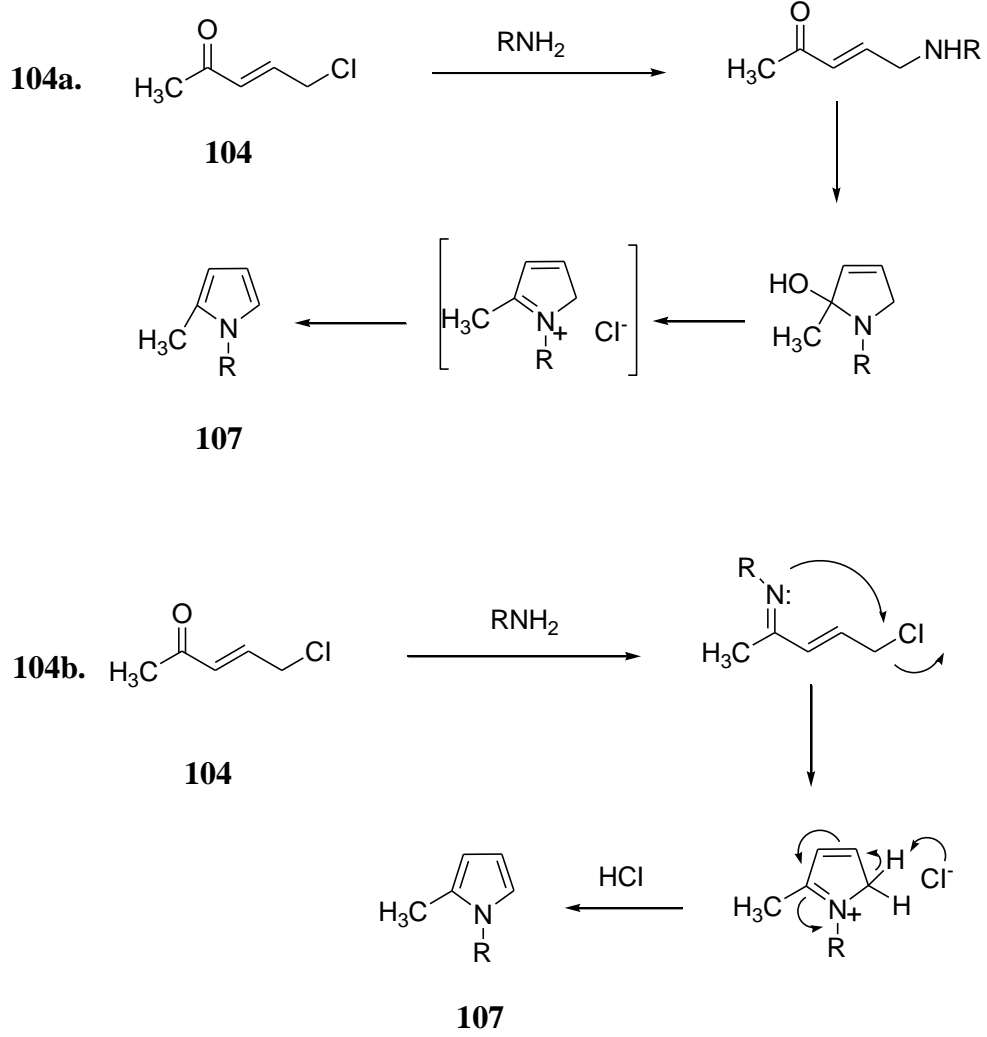
2-Metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (*R*)-**106** ve 2-metil-1-((1*S*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (*S*)-**106** sırası ile (*R*)-fenil etilamin' den (*R*)-**105** ve (*S*)-fenil etilamin'den (*S*)-**105** hazırlanmıştır.

Şekil 4.6' da görüldüğü gibi 5-kloropent-3-en-2-on ve feniletılamin eterde $50-60\text{ }^\circ\text{C}$ ' de trietilamin varlığında geri soğutucu altında ısıtılmış ve elde edilen ürün kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırılmıştır.



Şekil 4. 6. Kiral N-substitue pirollerin sentezi

Pirol halka yapısı için sunulan mekanizma Şekil 4.7’ de gösterilmiştir.



Şekil 4. 7. Pirol halkasının 107 sentezi için mekanizma

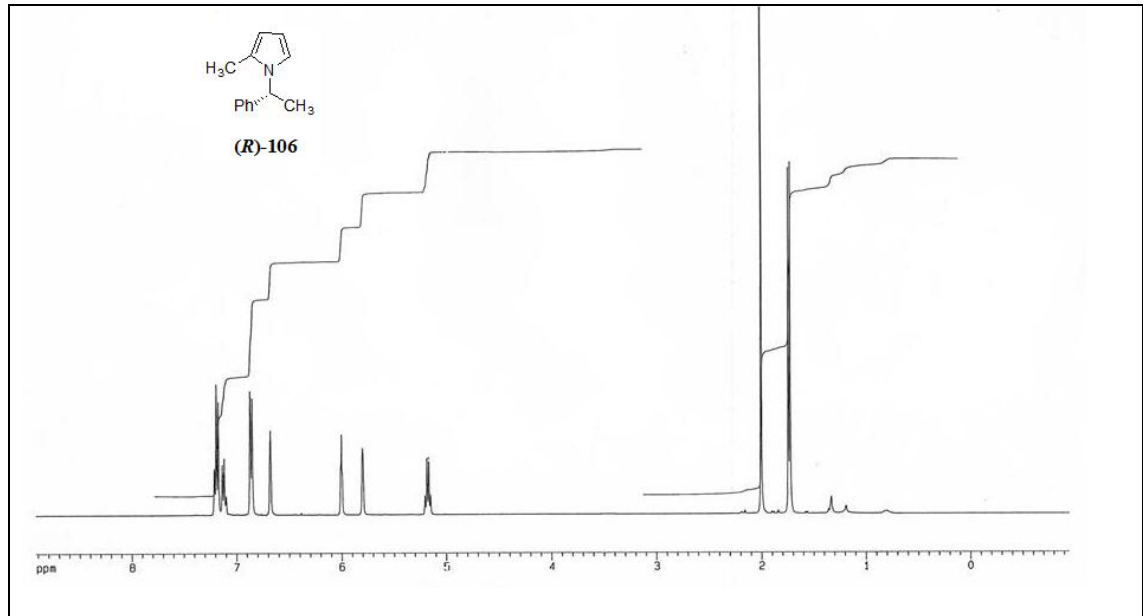
Şekil 4.7a’ da gösterildiği gibi klor, aminle yer değiştirerek aminoketonlar oluşmuştur. Su eliminasyonunun ardından karbonil bileşikleri ile

aminlerinkondenzasyon reaksiyonu sonucu pirol halkası oluşmuştur. Şekil 4.7b' de görüldüğü gibi ilk kondenzasyon reaksiyonunun imin bileşiğini vermesi mümkündür. İntromoleküler substitusyon reaksiyonları ve HCl 'nin eliminasyonun ardından pirol halkası oluşmuştur.

2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** ve (**S**)-**106** bileşikleri renksiz ve sırasıyla % 90 ve % 80 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değerleri sırasıyla $[\alpha_D^{25}] = +16.70$ (c 1, CHCl₃) ve $[\alpha_D^{25}] = -16.70$ (c 1, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır.

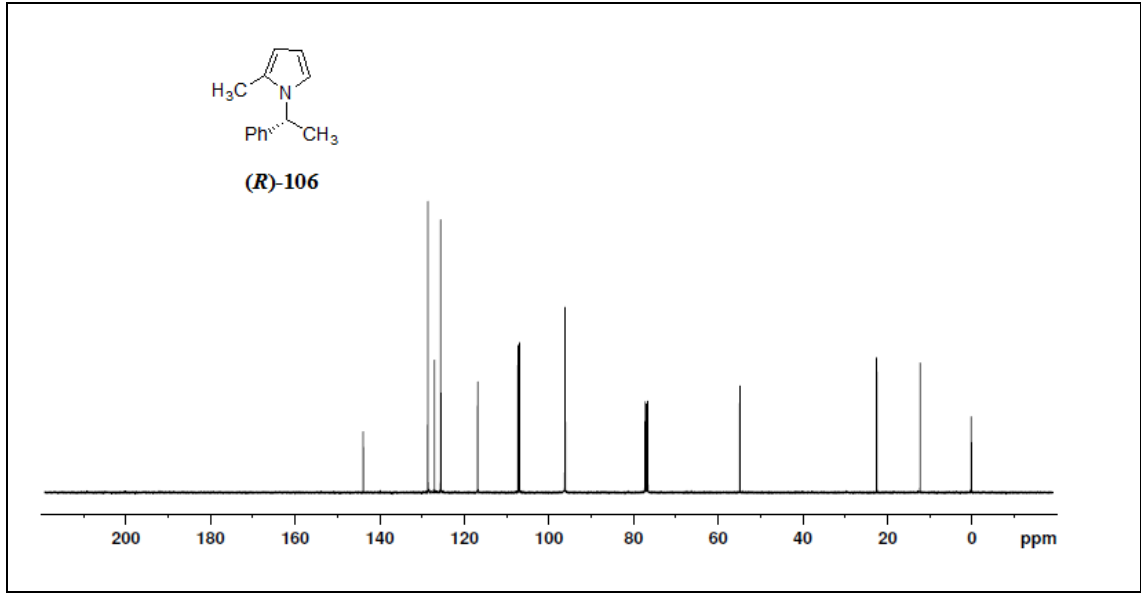
(**R**)-**106** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu Şekil 4.8 ve Şekil 4.9' da verilmiştir.

Şekil 4.8' de görüldüğü gibi 2-metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metil protonları için 1.79 ppm' de bir dublet, pirol halkasına bağlı diğer metil grubu protonları için 2.06 ppm' de bir singlet, pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metin protonu için 5.16 ppm' de bir quartet olarak sinyal göstermiştir. 5.80 ppm, 6.06 ppm, 6.75 ppm' deki dublet sinyalleri verilen sırası ile pirol halkasının C(3)H, C(4)H ve C(5)H protonlarına aittir. Fenil halkasının protonları 6.88 ppm' de bir dublet ve 7.24-7.35 ppm arasında bir multipler sinyali olarak ortaya çıkmıştır.



Şekil 4. 8. 2-Metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.9' da görüldüğü gibi 2-metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** bileşiminin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil grubu karbonu için 12.26 ppm' de sinyal verir. Pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonu 22.51 ppm' de sinyal verir. 54.85 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metin karbonuna aittir. Pirol halkasının karbonları C(3) için 106.94 ppm, C(4) için 107.31 ppm, C(5) için 116.83 ppm, C(2) için 128.60 ppm' de sinyal görölür. Fenil halkasının karbonları (CH) 128.55 ppm, (CH) 127.05 ppm, (CH) 128.58 ppm, (C) 143.86 ppm' de sinyal gösterir.



Şekil 4. 9. 2-Metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu

2-Metil-1-((1*S*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**S**)-**106** bileşiği yukarıda ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları verilen 2-metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** ile enantiyomer olduğundan aynı spektrumları verdiğinden ve literatürde bilinen bir bileşik olduğu için tekrar spektrumları verilmemiştir.

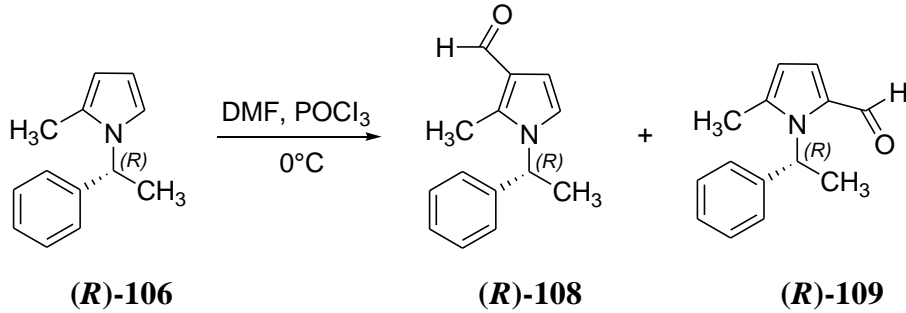
4.2. N-Substitute Pirol Bileşiklerin Formillenmesi

N-Substitute pirol 2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** ve (**S**)-**106** formillenmesi Vilsmeier Haack yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *N*-Substitute pirol bileşikleri DMF, *n*-pentan ve eter karışımında çözülerek 0°C'ye soğutulduktan sonra POCl₃, bir saat boyunca karışıma damla damla eklenmiştir. Reaksiyon TLC kontrolü yapılarak oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılmaya devam edilmiştir.

4.2.1. (**R**)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-**108** ve (**R**)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**R**)-**109** Bileşiklerinin Sentezi

Şekil 4.10' da görüldüğü gibi 2-metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** bileşiği Vilsmeier Haack formilasyon reaksiyon yöntemi ile formile edilerek türevleri sentezlenmiştir.

(**R**)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-**108** ve (**R**)-5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**R**)-**109** bileşikleri sırasıyla % 68 ve % 21 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değerleri sırasıyla $[\alpha_D^{25}] = +21.10$ (c 11, CHCl₃) ve $[\alpha_D^{25}] = +119.70$ (c,11, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır.

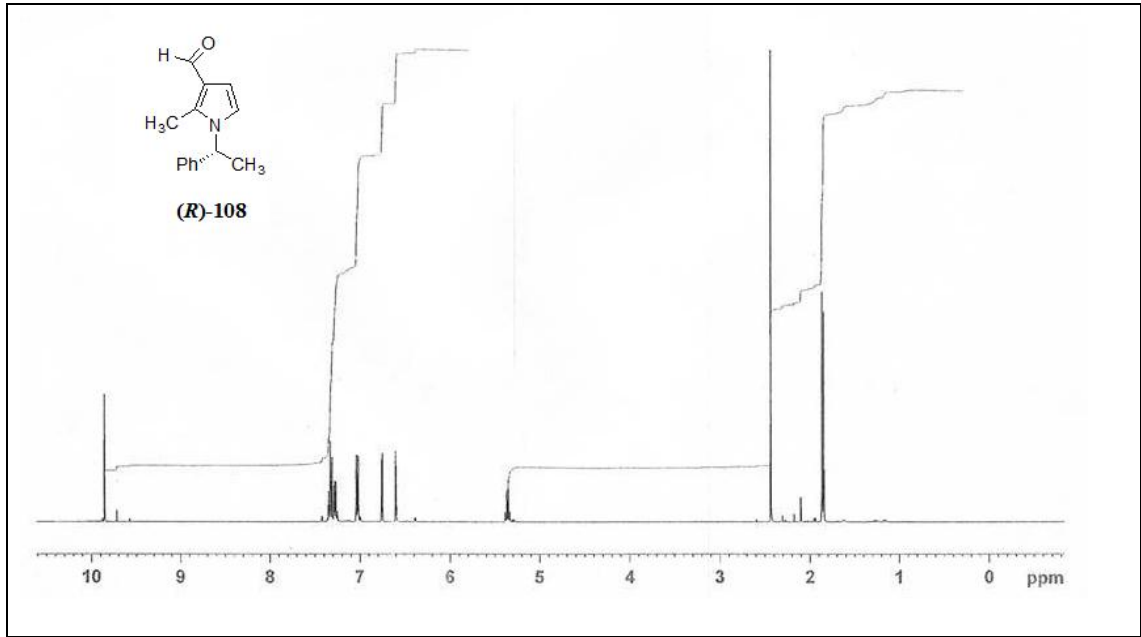


Şekil 4. 10. 2-Metil-1-((1*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol (**R**)-**106** formilasyonu

(**R**)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-**108** ve (**R**)-5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-karbaldehit'in (**R**)-**109** bileşiklerinin karakterizasyonu ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopisi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

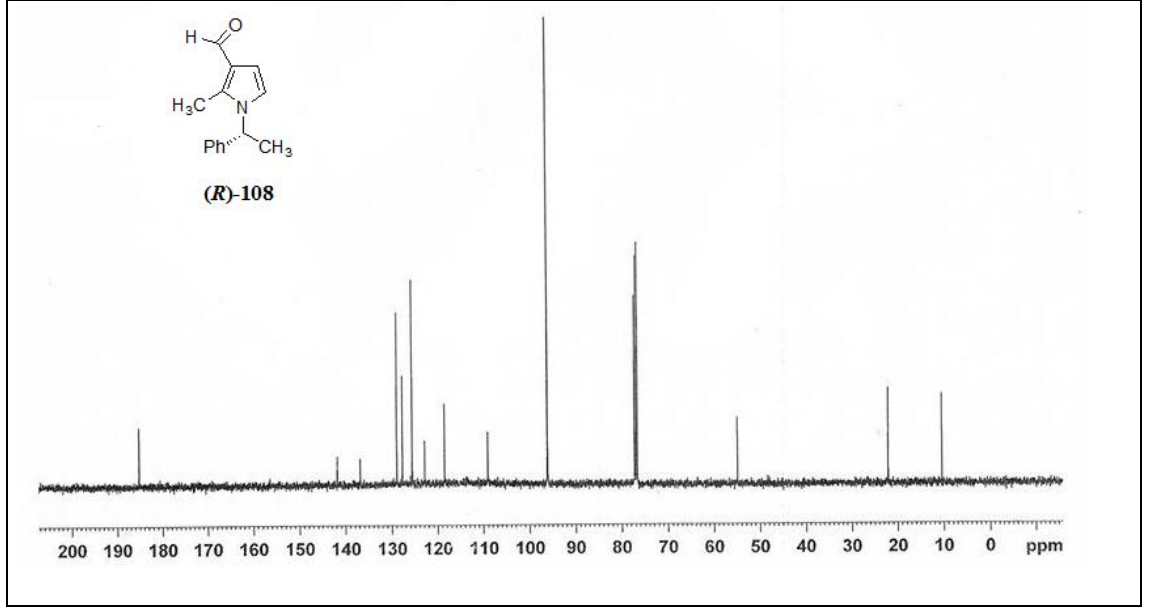
Şekil 4.11' de görüldüğü gibi (**R**)-2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-**108** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağlı etil

grubunun metil protonları için 1.85 ppm' de bir dublet olarak sinyal görülür. 2.43 ppm' deki singlet sinyali pirol halkasına bağlı olan diğer metil grubu protonları içindir. 5.36 ppm' deki quartet sinyali pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin protonuna aittir. Pirol halkası protonlarının tipik dubletleri (C(4)H) 6.60 ppm ve (C(5)H) 6.75 ppm' de görülür. Fenil halka protonları 7.04 ppm' de dublet, 7.25 ve 7.34 ppm arasında bir multiplet olarak ortaya çıkar. Karakteristik aldehit proton sinyali 9.85 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



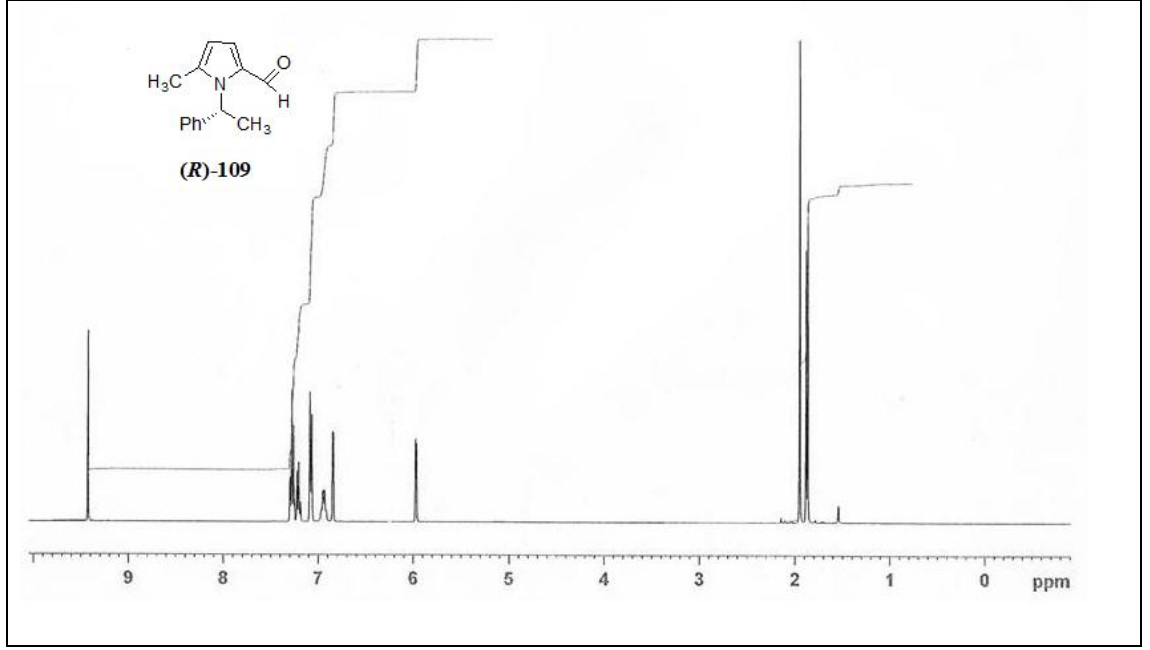
Şekil 4. 11. (*R*)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-108 bileşığının ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.12' de görüldüğü gibi (*R*)-2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-108 bileşığının ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil karbonu için 10.26 ppm' de sinyal görülür. 21.99 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonuna aittir. 54.85 ppm'deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin karbonunu gösterir. Pirol halkasındaki C(4) karbonu için 108.64 ppm ve C(3) karbonu için 118.65 ppm' de sinyal görülür. 122.76 ppm ve 137.08 ppm deki sinyaller pirol halkasının diğer (C(5) ve C(2)) karbonlarına aittir. Fenil karbonları 125.33 ppm, 126.70 ppm, 128.86 ppm ve 141.93 ppm' de sinyal verir. Karakteristik karbonil karbonu 184.85 ppm' de sinyal verir.



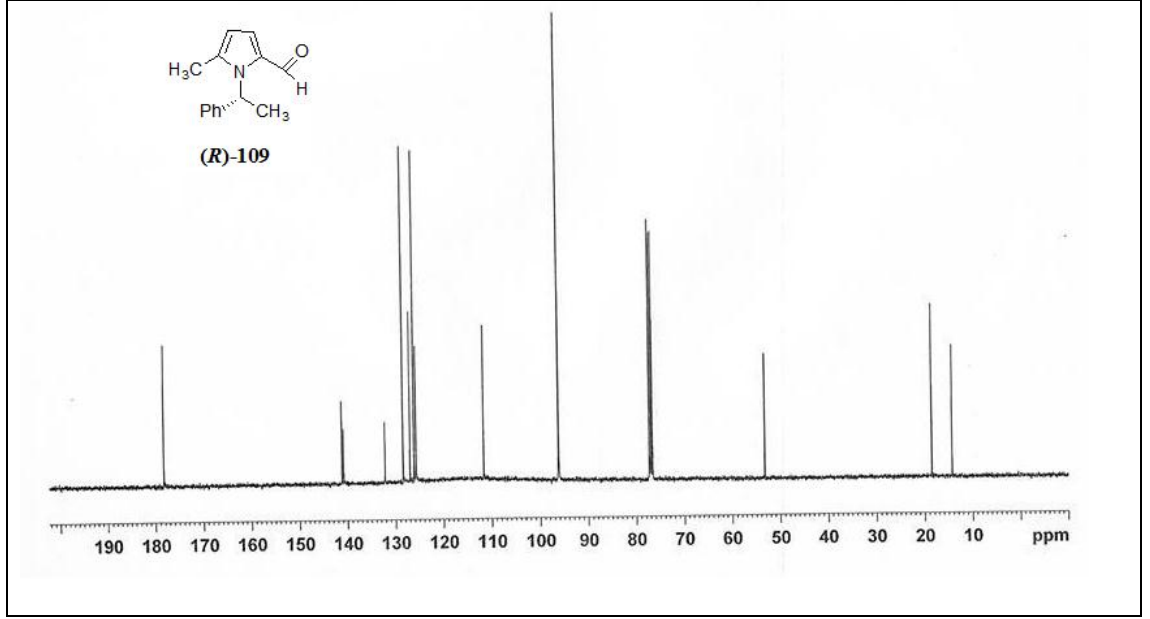
Şekil 4. 12. (*R*)-2-Metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-108 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Şekil 4.13' de görüldüğü gibi (*R*)-5-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**R**)-109 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil protonları için 1.91 ppm' de bir dublet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağlı metil grubu protonları 1.98 ppm' de singlet olarak sinyal verir. Karbonil oksijeni ve etil grubunun metin protonları arasındaki etkileşiminden dolayı quartet olarak sinyal veren pirol halkası azot atomuna bağlı bu metin protonları, 5.36 ppm' den 6.98 ppm' e kaymıştır. Pirol halkasına ait (C(4)H) için 6.00 ppm ve (C(3)H) için 6.88 ppm' de iki dublet olarak sinyal verir. Fenil halkası protonları 7.12 ppm' de dublet ve 7.22-7.34 ppm arasında multipler verir. Karbonil karbonu protonu 9.61 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



Şekil 4.13. (*R*)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**R**)-**109** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

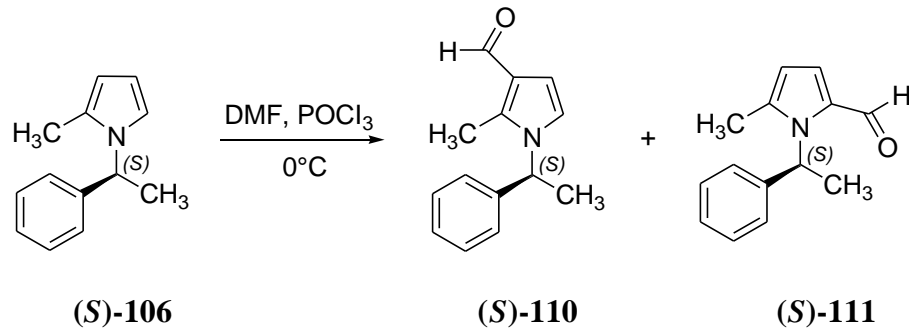
Şekil 4.14' de görüldüğü gibi (*R*)-5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**R**)-**109** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağılı metil karbonu 14.25 ppm' de sinyal verir. Pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metil karbonu için 18.49 ppm' de sinyal görölür. 53.17 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metin karbonundan dolaydır. Pirol karbonları C(4) karbonu için 111.65 ppm' de, 125.69 ppm' de C(3) karbonu, 132.15 ppm ve 140.77 ppm' de sırasıyla pirol halkası C(2) ve C(5) karbonlarına ait sinyaller gözlenir. 126.15 ppm, 126.98 ppm, 128.42 ppm ve 141.14 ppm' deki sinyaller fenil halkası karbonlarına aittir. Karakteristik karbonil karbonu 178.24 ppm' de sinyal verir.



Şekil 4. 14. (*R*)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pırol-2-karbaldehit (*R*)-**109** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

4.2.2. (*S*)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pırol-3-karbaldehit (*S*)-**110** ve (*S*)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pırol-2-karbaldehit (*S*)-**111** Bileşiklerinin Sentezi

Şekil 4.15' de görüldüğü gibi 2-metil-1-((1*S*)-1-feniletıl)-1*H*-pırol (*S*)-**106** bileşiği Vilsmeier Haack yöntemiyle formillenerek (*S*)-5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pırol-2-karbaldehit (*S*)-**110** ve (*S*)-2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pırol-3-karbaldehit (*S*)-**111** bileşikleri sırasıyla % 70 ve % 24 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değerleri $[\alpha_D^{25}] = -21.90$, (c 11, CHCl₃) ve $[\alpha_D^{25}] = -118.40$, (c 11, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. 15. 2-Metil-1-((1*S*)-1-feniletıl)-1*H*-pırol (*S*)-**106** bileşiğinin formilasyonu

(*S*)-2-Metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**S**)-**110** ve (*S*)-5-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**S**)-**111** bileşiklerinin karakterizasyonu ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopisi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

(*S*)-2-Metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**S**)-**110** ve (*S*)-5-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**S**)-**111** bileşikleri sırasıyla (*R*)-2-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-**108** ve (*R*)-5-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**R**)-**109** ile enantiyomer olduğundan aynı spektrumları verdiği için ve literatürde bilinen bileşikler olduğu için tekrar spektrumları verilmemiştir.

4.3. Kiral Barbitürat Sentezi

Barbitüratlar merkezi sinir sistemindeki sakinleştirici özelliği ile, sedatif ve hipnotik aktiviteleriyle iyi bilinmektedir (Holtkamp, 2007).

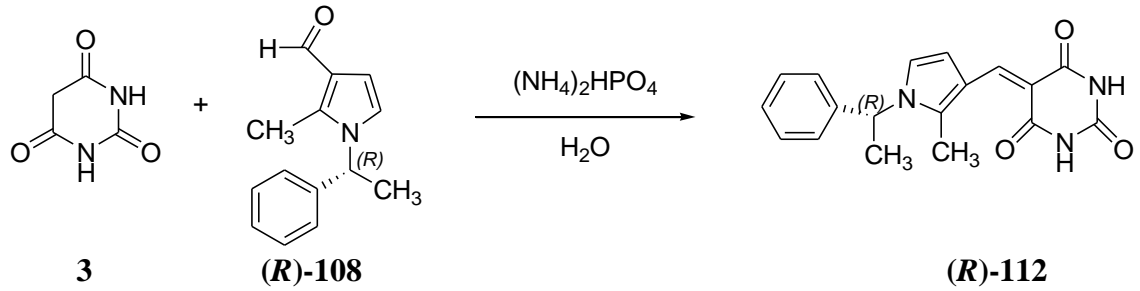
Barbitüratları sentezlemenin geleneksel metodu Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonlarıdır. Knoevenagel reaksiyonları karbon-karbon bağ oluşumu için bir yol olarak organik sentezde çok yönlü bir yol sağlar. Knoevenagel reaksiyonları karbonil, aldehit keton yada metil kompleksleri arasındaki reaksiyonlardır (Schular, 1979). Bu reaksiyonda barbitürik asit ve *N*-metil barbitürik asit ile kiral yapı içeren pirol karbaldehitler arasında Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu gerçekleşmiştir. Barbitürik asit ile *N*-substitue pirolkarbaldehit bileşiklerinin sentezi oda sıcaklığında H₂O varlığında karıştırılarak reaksiyon tamamlanana kadar ince tabaka kromatografisi ile kontrolü yapılmıştır.

Öncelikle (*R*) ve (*S*)-*N*-substitue pirol karbaldehit ve barbitürik asit kullanılarak ve elde edilen bileşiğin NaBH₄ ile indirgenmesiyle pirol yapısında kiral merkez içeren barbitüratların sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra *N*-metil barbitürik asit kullanılarak aynı koşullarda kiral barbitürat sentezleri gerçekleştirilmiştir. Kullanılan *N*-metil barbitürik asit düzlemsel olmadığından elde edilen ürün iki merkez içermektedir. Bu kiral merkezlerden birisi pirol halkasındaki konfigürasyonu bilinen kiral merkez diğeri 1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletil)-1*H*-pirol-2-il)metilen) pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-**121** bileşiğinin indirgenmesiyle oluşan (*R/S*)-1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletil)-1*H*-pirol-2-

il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion [(*R/S,R*) **122** ve (*R/S,R*) **123**] bileşiklerinin yapısında bulunan C-5 karbonundaki kiral merkezdir.

4.3.1. (*R*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (*R*)-**112** Bileşığının Sentezi

(*R*)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-**108** bileşığı barbitürk asit ve (NH₄)₂HPO₄ oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra süzölüp H₂O ve etilalkol ile yıkanır. (*R*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-**112** bileşığı renksiz, % 45 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri [α_D^{25}]=+35.20°, (c 0.8, CHCl₃) olarak bulunmuştur (Şekil 4.16).

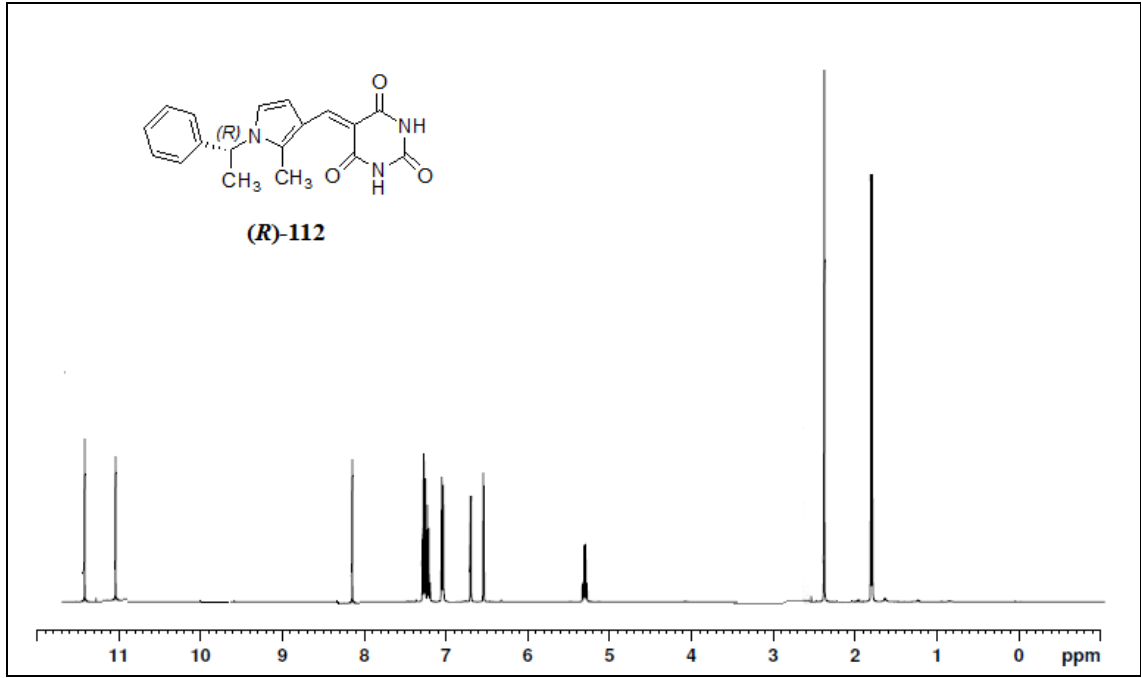


Şekil 4. 16. (*R*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-**112** bileşığının sentezi

(*R*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-**112** bileşığının ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.17 ve Şekil 4.18' de verilmiştir.

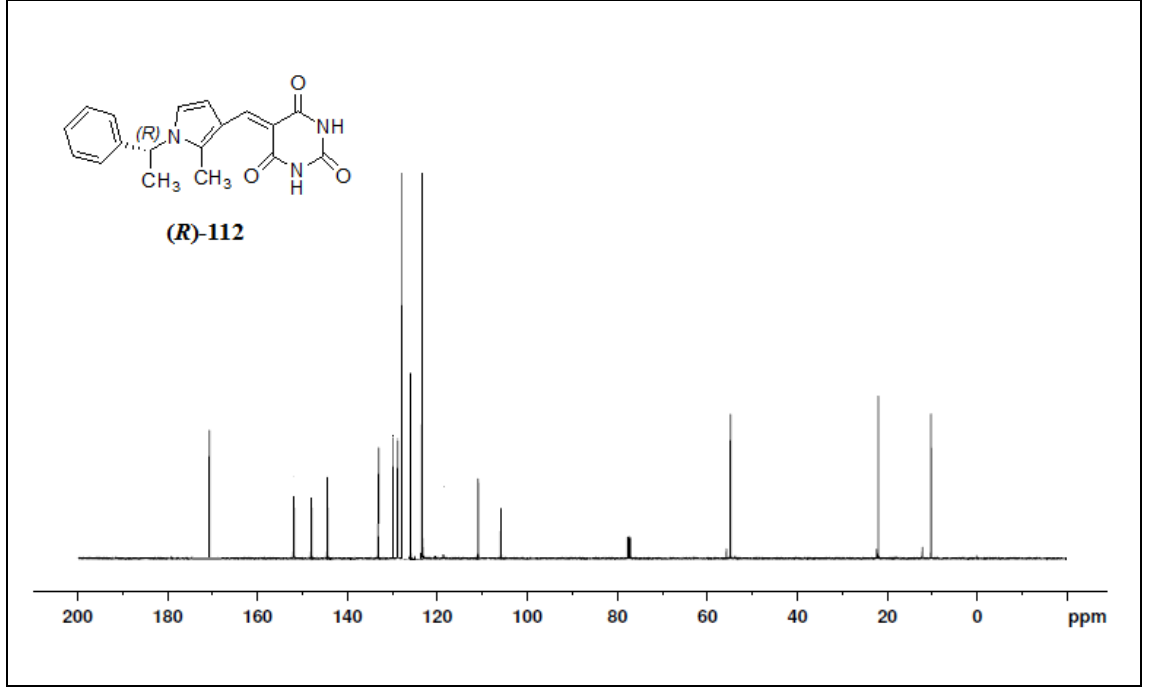
Şekil 4.17' de görüldüğü gibi (*R*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-**112** bileşığının ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metin protonları 1.70 ppm' de bir dublet sinyal verir. 2.35 ppm' deki singlet pirol halkasına bağlı metil grubu protonları içindir. 5.30 ppm' deki quartet pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin protonlarına aittir. Pirol halkası protonlarının tipik dubletleri (C(4)H) 6.50 ppm ve (C(5)H) 6.80 ppm' de ortaya çıkar. Fenil halka protonları 7.10 ppm' de dublet ve 7.23 ppm ve 7.35 ppm arasında bir multipler olarak ortaya çıkar. 8.12 ppm' deki

singlet barbitürik asite bağlı metin protonuna aittir. Karakteristik barbitürik asit üzerindeki azot protonları 11.10 ppm ve 11.50 ppm' de singlet olarak sinyal verir.



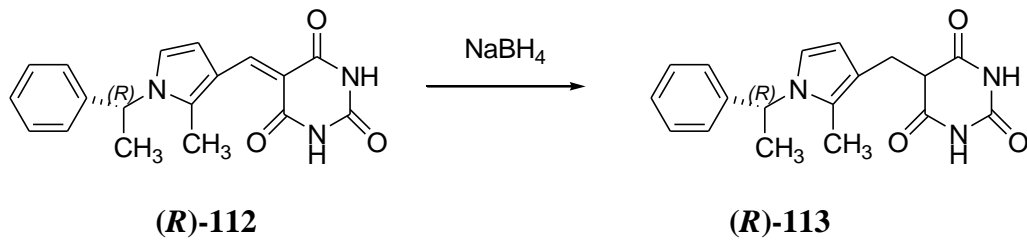
Şekil 4. 17. (R)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (**R**)-**112** bileşığının ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.18' de görüldüğü gibi (R)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (**R**)-**112** bileşığının ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil karbonu için 10.80 ppm'de sinyal gösterir. 22.12 ppm' deki sinyal etil grubu metil karbonuna aittir. 55.20 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin karbonuna aittir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 106.50, C(3) için 111.65 ppm, C(5) için 123.76 ppm, C(2) için 133.12 ppm' de görülür. 124.33 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonuna aittir. Fenil karbonları 125.90 ppm, 126.36 ppm, 128.86 ppm ve 144.93 ppm' de sinyal verir. Yapıdaki çift bağ metin karbonu 148.20 ppm' de sinyal verir. Barbitürik asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 154.35 ppm, 171.26 ppm' de sinyal görülür.



Şekil 4. 18. *(R)*-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-112** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

(R)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-112** bileşiği NaBH₄ ile indirgenerek *(R)*-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-113** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 4.19). *N*-substitue kiral barbitürat ve NaBH₄ üzerine 150 mL % 95 lik etanol eklenir. Hidrojen gaz çıkışı bitinceye kadar oda sıcaklığında karıştırılır. 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutulan karışım 6M HCl ile pH 2' ye ayarlanır. Solvent uçurulduktan sonra karışım etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ eklenerek kurutulur ve süzülerek solvent tekrar uçurulur. Katı ürün etanolde tekrar kristallendirilir (Şekil 4.19).

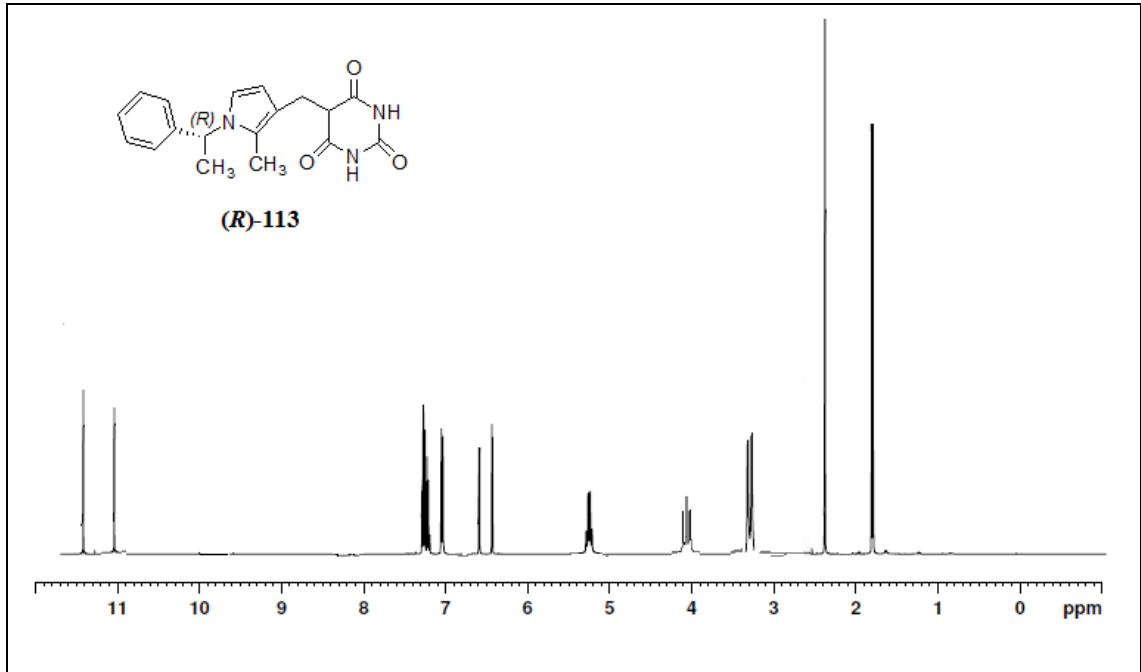


Şekil 4. 19. *(R)*-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-113** bileşiğinin sentezi

(*R*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-113 bileşigi renksiz, % 45 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri $[\alpha_D^{25}] = +22.10^\circ$, (c 0.5, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır.

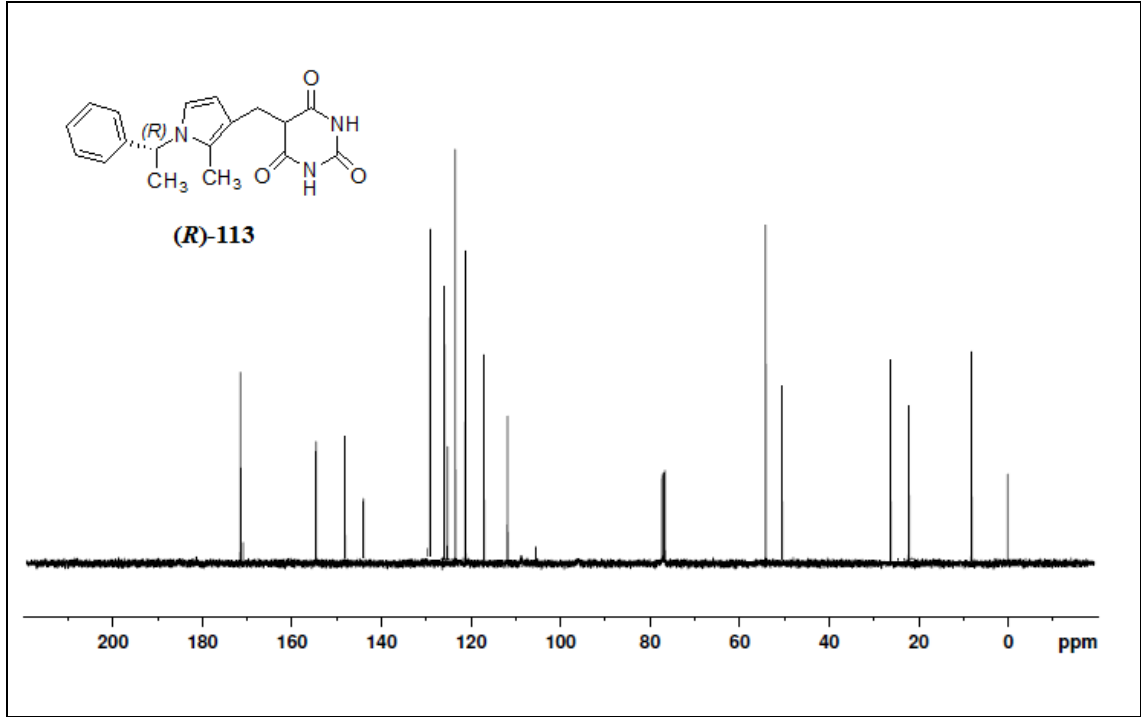
(*R*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-113 bileşiginin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.20 ve Şekil 4.21' de verilmiştir.

Şekil 4.20' de görüldüğü gibi (*R*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-113 bileşiginin ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metil protonları için 1.88 ppm' de bir dublet verir. 2.40 ppm' deki singlet pirol halkasına bağılı metil protonlarına aittir. Yapıdaki metilen grubuna ait protonlar 3.20 ppm'de dublet verir. Barbitürük asitin 5 nolu karbonundaki proton 4.12 ppm' de triplet sinyal verir. Pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metin protonu 5.25 ppm' de quartet sinyal verir. Pirol halkası protonlarının tipik dubletleri (C(4)H) 6.42 ppm ve (C(5)H) 6.62 ppm' de ortaya çıkar. Fenil halka protonları 7.10 ppm' de dublet ve 7.20 ppm ve 7.33 ppm arasında bir multiplet olarak ortaya çıkar. Karakteristik barbitürük asit üzerindeki azot protonları 11.08 ppm ve 11.35 ppm' de singlet olarak sinyal verir.



Şekil 4. 20. (*R*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-113 bileşiginin ¹H-NMR spektrumu

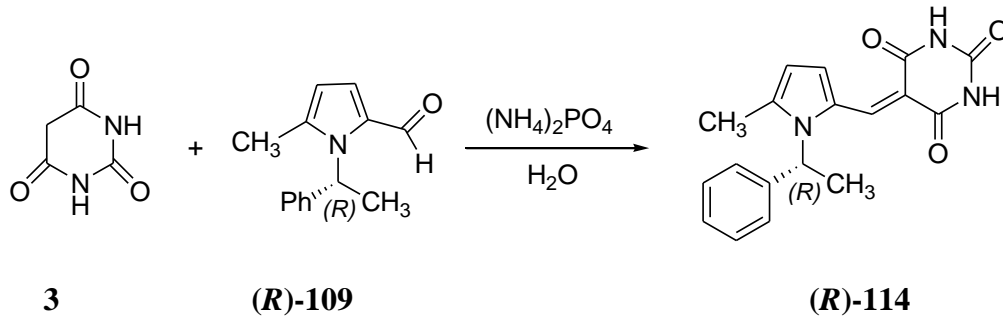
Şekil 4.21' de görüldüğü gibi (*R*)-5-((2-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-113 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil karbonu 9.80 ppm' de sinyal verir. 22.50 ppm' deki sinyal yapıdaki metilen karbonundan dolayıdır. 25.62 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonuna aittir. 50.12 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonuna aittir. 54.51 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin karbonunu gösterir. Pirol halkasının karbon sinyalleri C(4) için 112.21 ppm, C(3) için 118.55 ppm, C(5) için 122.61 ppm, C(2) için 126.50 ppm' de sinyaller görülür. Fenil karbonları, 125.18 ppm 127.20 ppm, 129.85 ppm ve 143.73 ppm' de sinyal verir. Barbitürik asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları için 155.10 ppm, 174.55 ppm' de sinyal görülür.



Şekil 4. 21. (*R*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-113 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

4.3.2. (*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (*R*)-114 Bileşığının Sentezi

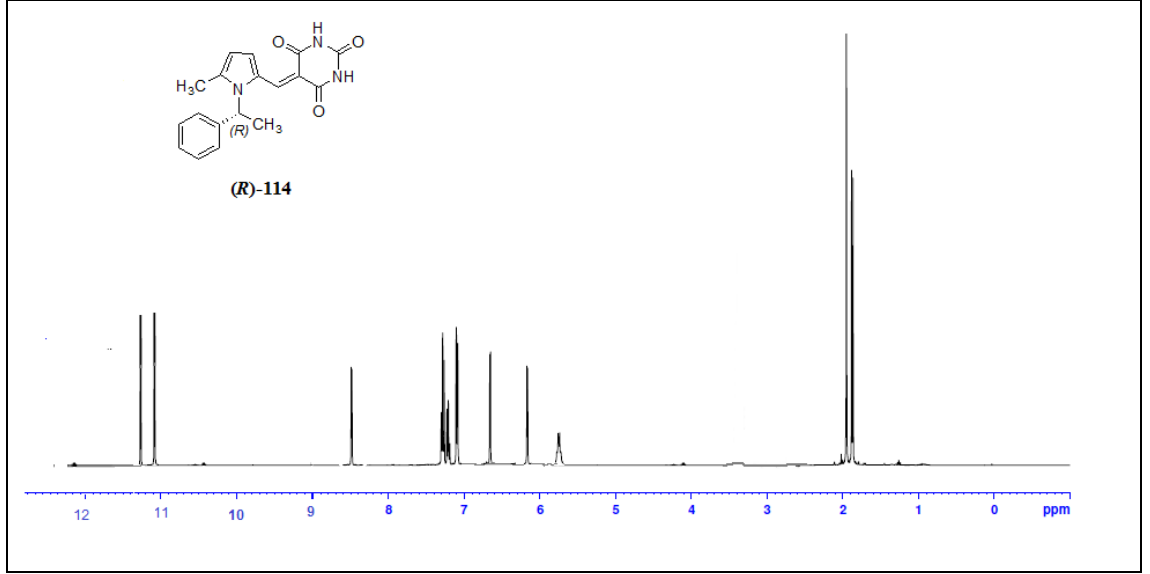
(*R*)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-karbaldehit (**R**)-109 bileşığı barbitürk asit ve (NH₄)₂HPO₄ oda sıcaklığında karıştırılır. Rreaksiyon tamamlandıktan sonra süzölüp H₂O ve etilalkol ile yıkanır. (*R*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen) pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-114 bileşığı renksiz, % 65 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri [α_D^{25}]=+78.20°, (c 0.8, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.22).



Şekil 4. 22. (*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-114 bileşığının sentezi

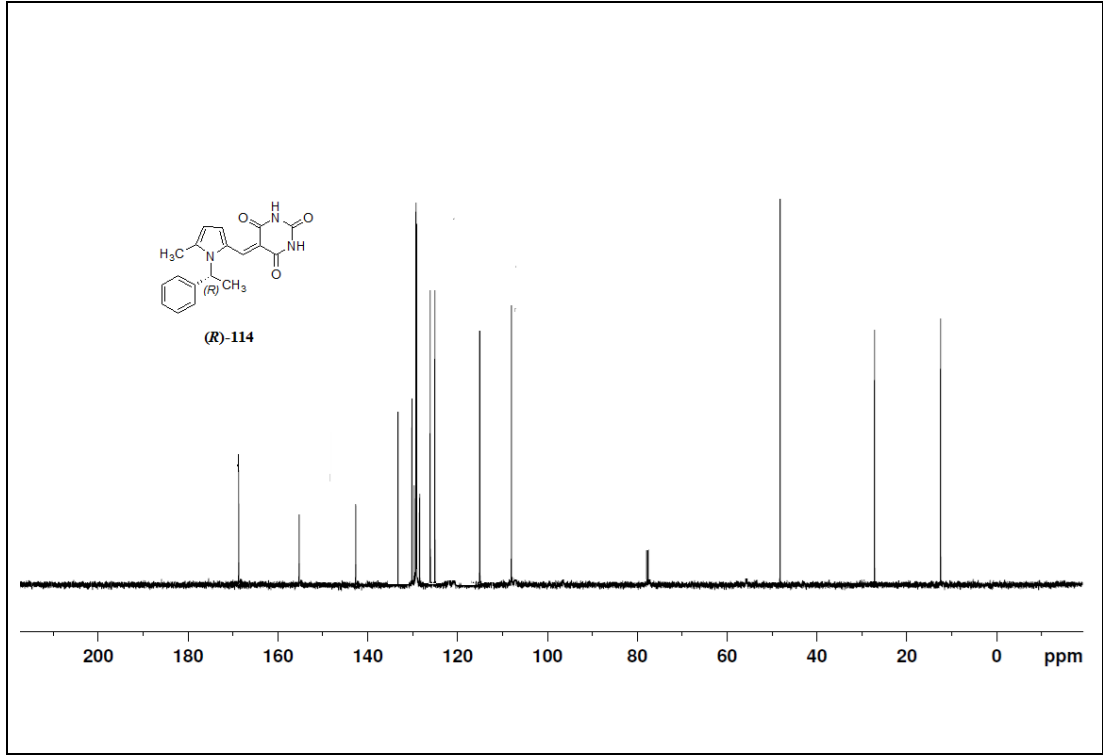
(*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-114 bileşığının ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.23 ve Şekil 4.24' de verilmiştir.

Şekil 4.23' de görüldüğü gibi (*R*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-114 bileşığının ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metil protonları için 1.82 ppm' de bir dublet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağılı metil protonları 1.96 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metin protonu 5.85 ppm' de quartet olarak sinyal verir. Pirol halkasına ait (C(4)H) karbonun protonu 6.01 ppm' de dublet, (C(5)H) karbonuna ait proton 6.55 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Fenil protonları 7.16 ppm' de dublet ve 7.23-7.38 ppm arasında multipler verir. Yapıdaki çift bağı metin protonu 8.51 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Barbitürük asit üzerinde bulunan azot protonları karakteristik olarak 11.11 ppm ve 11.30 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



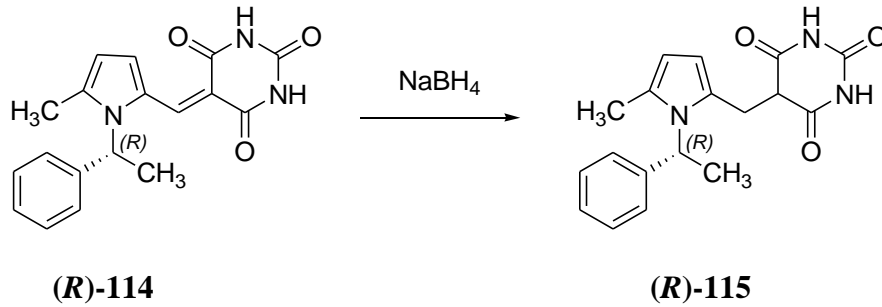
Şekil 4. 23. (*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R***)-114 bileşığının ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.24' de görüldüğü gibi (*R*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R***)-114 bileşığının ^{13}C -NMR spektrumunda pirol halkasına bağılı metil karbonu için 11.80 ppm' de sinyal gösterir. 26.20 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metil karbonuna aittir. 48.20 ppm'deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metin karbonunu gösterir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 107.15 ppm, C(3) için 116.25 ppm, C(5) için 128.87 ppm ve C(2) için 129.57 ppm' de görülür. 125.10 ppm' deki sinyal barbitürık asitin 5 nolu karbonuna aittir. Fenil karbonları 126.25 ppm, 127.52 ppm, 128.36 ppm ve 143.16 ppm' de sinyal verir. Yapıdaki çift bağı metin karbonu 133.26 ppm' de sinyal verir. Barbitürık asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 155.17 ppm ve 169.82 ppm' de sinyaller verir.



Şekil 4. 24. *(R)*-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-114** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

(R)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-114** bileşiği NaBH_4 ile indirgenerek *(R)*-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-115** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 4.25).

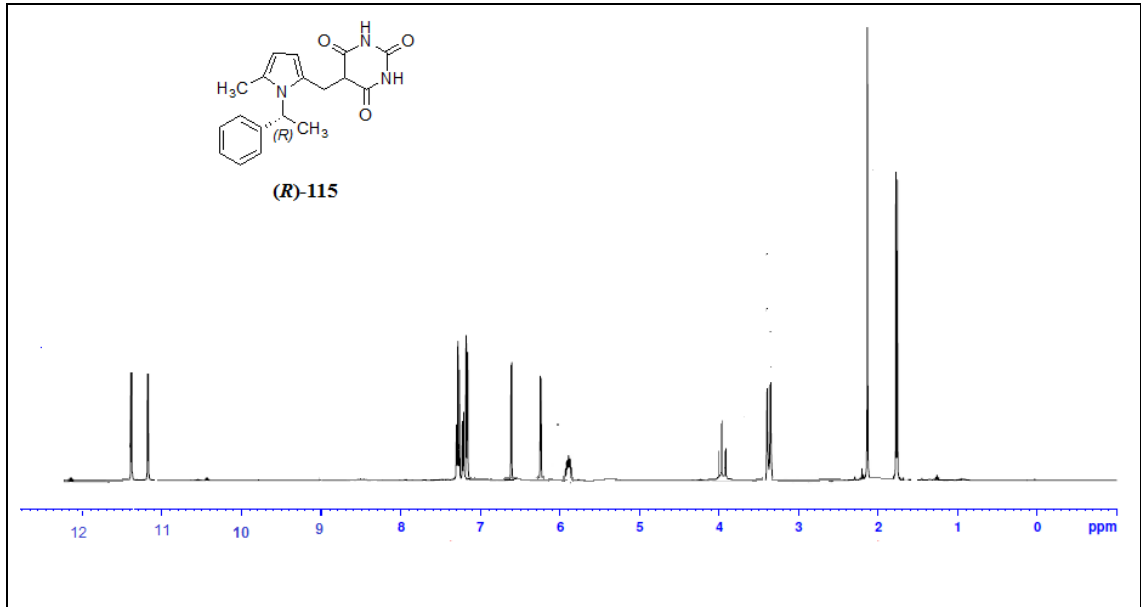


Şekil 4. 25. *(R)*-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R*)-115** bileşiğinin sentezi

(*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-115 bileşigi renksiz, % 67 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri $[\alpha_D^{25}] = +86.10^\circ$, (c 0.5, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır.

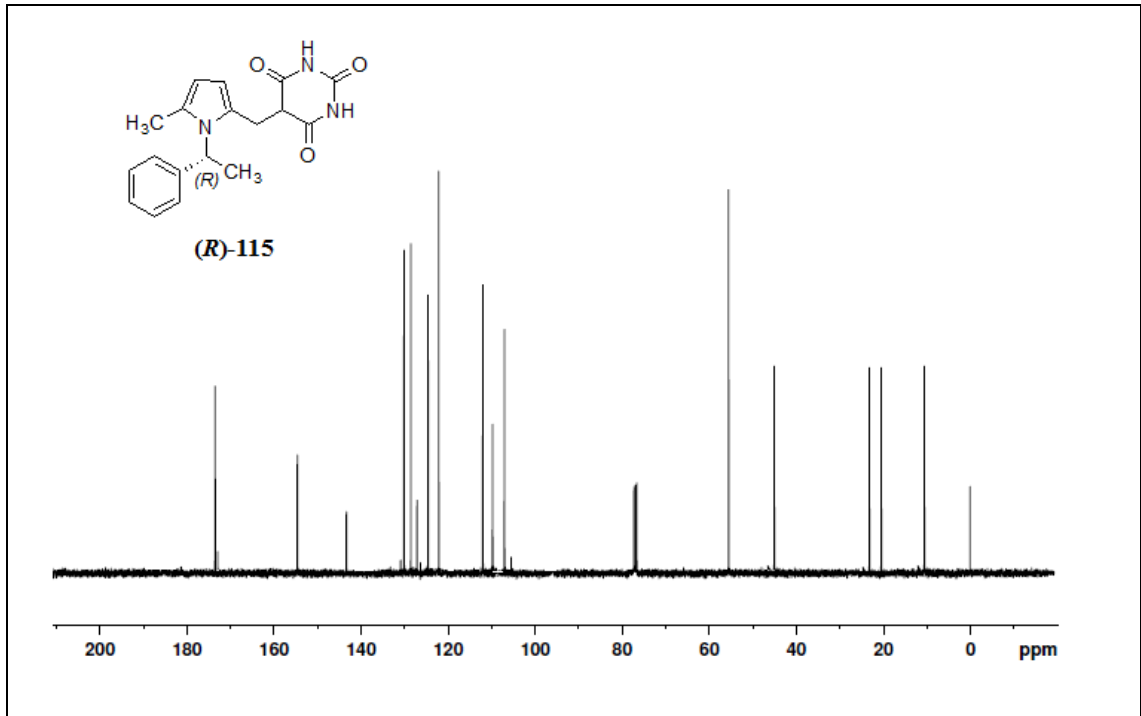
(*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-115 bileşiginin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.26 ve Şekil 4.27' de verilmiştir.

Şekil 4.26' da görüldüğü gibi (*R*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-115 bileşiginin ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metil protonları için 1.75 ppm' de bir dublet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağılı metil grubu protonları 2.12 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Yapıdaki metilen grubu protonları 3.35 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Barbitürük asitin 5 nolu karbonuna ait proton 3.95 ppm' de triplet olarak sinyal verir. 5.90 ppm' deki quartet sinyali pirol halkası azot atomuna bağılı metin protonuna aittir. Pirol halkasına ait (C(4)H) karbonun protonu 6.25 ppm' de dublet, (C(5)H) karbonuna ait proton 6.61 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Fenil protonları 7.12-7.39 ppm arasında multiplet verir. Barbitürük asit üzerinde bulunan azot protonları karakteristik olarak 11.18 ppm ve 11.41 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



Şekil 4. 26. (*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-115 bileşiginin ¹H-NMR spektrumu

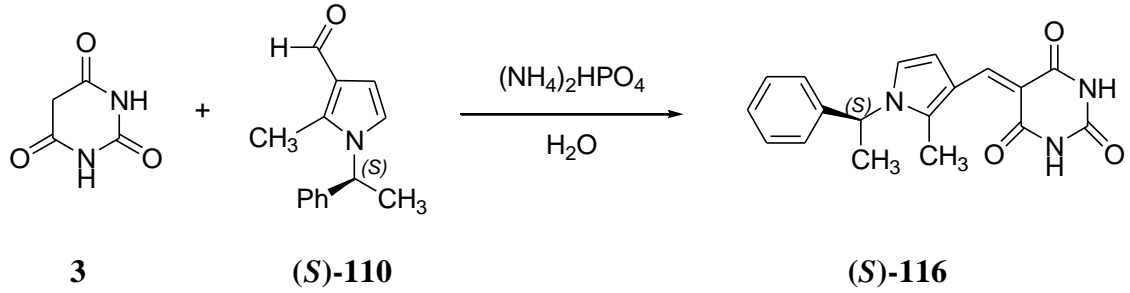
Şekil 4.27' de görüldüğü gibi (*R*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R***)-115 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağılı metil karbonu için 10.22 ppm' de sinyal gösterir. Yapıdaki metilen karbonuna ait sinyal 20.11 ppm' de sinyal verir. 23.82 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metil karbonuna aittir. Pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metin karbonu 45.10 ppm' de sinyal verir. 55.72 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonuna aittir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 106.15 ppm, C(3) için 109.85 ppm, C(2) için 123.90 ppm ve C(5) için 129.85 ppm' de görölür. Fenil karbonları 126.12 ppm, 126.21 ppm, 127.85 ppm ve 143.17 ppm 'de sinyal verir. Barbitürik asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları için 154.21 ppm, 174.12 ppm' de sinyal görölür.



Şekil 4. 27. (*R*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R***)-115 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

4.3.3. (S)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pırol-3-il)metılen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trıon (S)-116 Bıleşığinin Sentezi

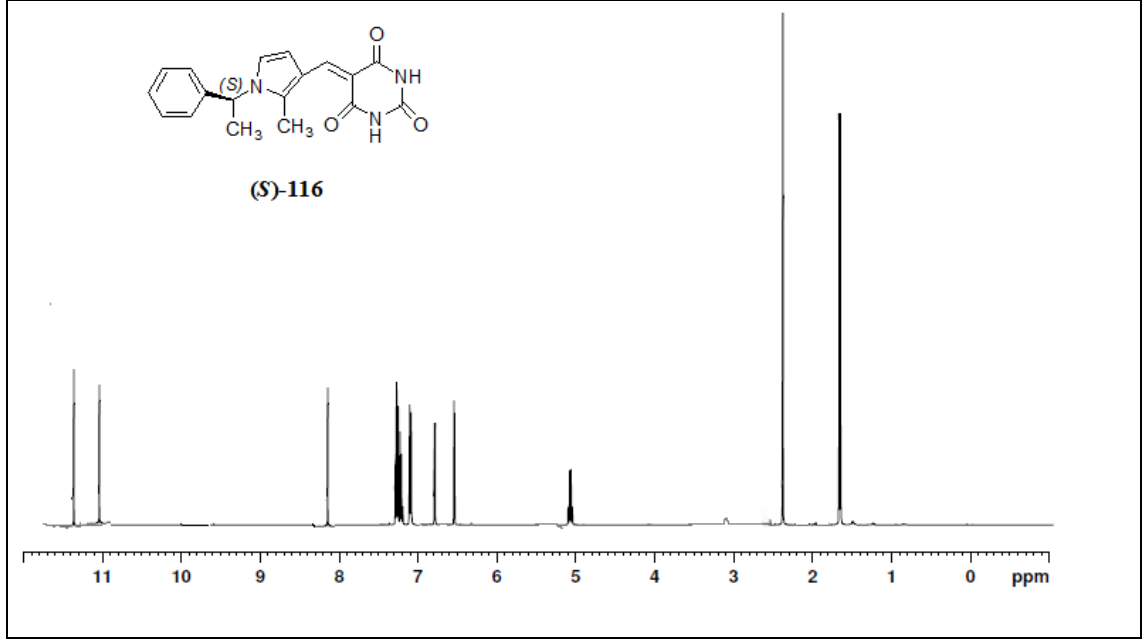
(S)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pırol-3-karbaldehit (S)-110 bıleşıği barbitürk asit ve (NH₄)₂HPO₄ oda sıcaklığında karıştırılır. Rreaksiyon tamamlandıktan sonra süzölüp H₂O ve etilalkol ile yıkanır. (S)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pırol-3-il)metılen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trıon (S)-116 bıleşıği rensiz, % 45 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri [α_D^{25}]=-35.20°, (c 0.8, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır (şekil 4.28).



şekil 4. 28. (S)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pırol-3-il)metılen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trıon (S)-116 bıleşığinin sentezi

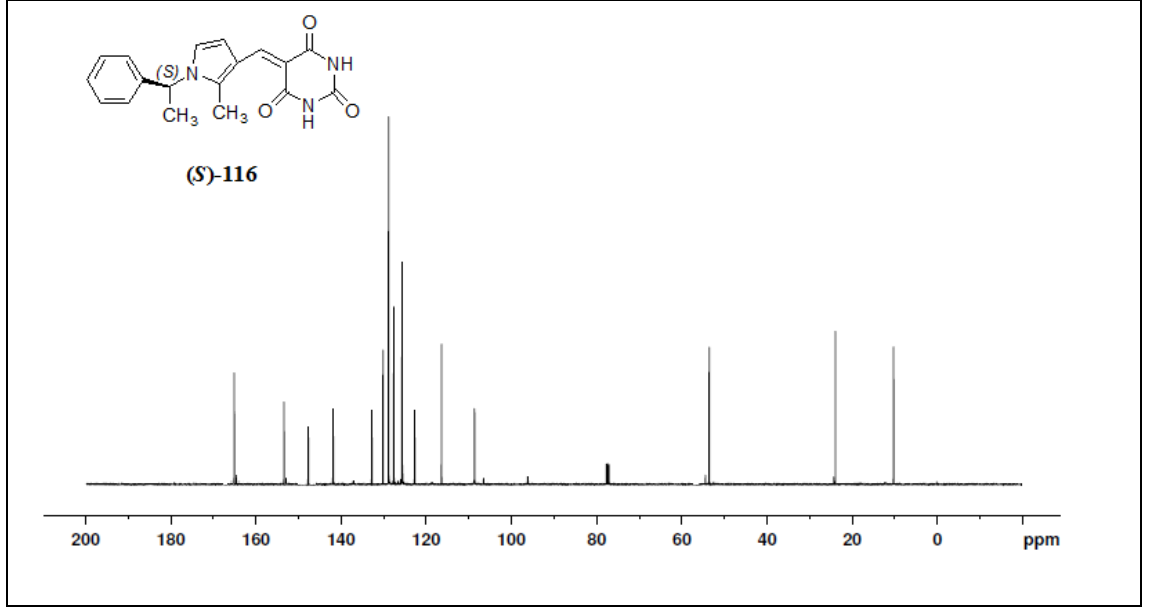
(S)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pırol-3-il)metılen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trıon (S)-116 bıleşığinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları şekil 4.29 ve şekil 4.30' da verilmiştir.

şekil 4.29' da görüldüğü gibi (S)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1H-pırol-3-il)metılen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trıon (S)-116 bıleşığinin ¹H-NMR spektrumunda pırol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metil protonları için 1.73 ppm' de bir dublet gösterir. 2.38 ppm' deki singlet pırol halkasına bağlı metil protonları içindir. 5.15 ppm' deki quartet sinyal pırol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin protonuna aittir. Pırol halkası protonlarının tipik dubletleri (C(4)H) 6.54 ppm ve (C(5)H) 6.86 ppm' de ortaya çıkar. Fenil halka protonları 7.12 ppm' de dublet ve 7.20 ppm ve 7.33 ppm arasında bir multiplet olarak ortaya çıkar. Yapıdaki çift bağ metin protonu 8.18 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Karakteristik barbitürük asit üzerindeki azot protonları 11.08 ppm ve 11.35 ppm' de sinyal verir.



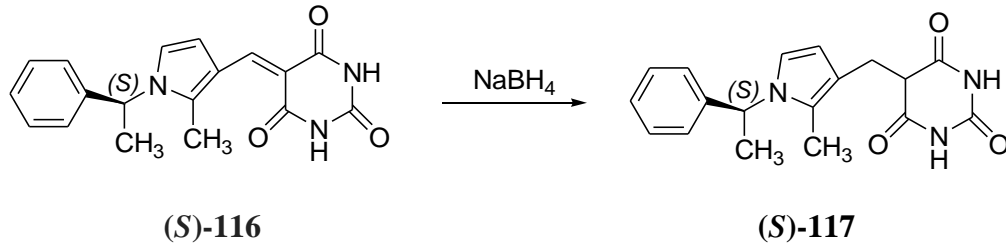
Şekil 4. 29. (S)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (S)-**116** bileşığının ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.30' da görüldüğü gibi (S)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (S)-**116** bileşığının ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağılı metil karbonu 10.83 ppm' de sinyal verir. 24.42 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubunun metil karbonuna aittir. 55.80 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metin karbonunu aittir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 108.50 ppm, C(3) için 117.65 ppm, C(5) için 123.28 ppm ve C(2) için 134.17 ppm' de sinyaller görölür. Fenil karbonları 128.10 ppm, 128.93 ppm, 130.01 ppm ve 143.23 ppm' de sinyal verir. Barbitürük asitin 5 nolu karbonu 147.58 ppm' de sinyal verir. Barbitürük asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 154.10 ppm, 165.32 ppm' de sinyal verir.



Şekil 4. 30. (*S*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**116** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

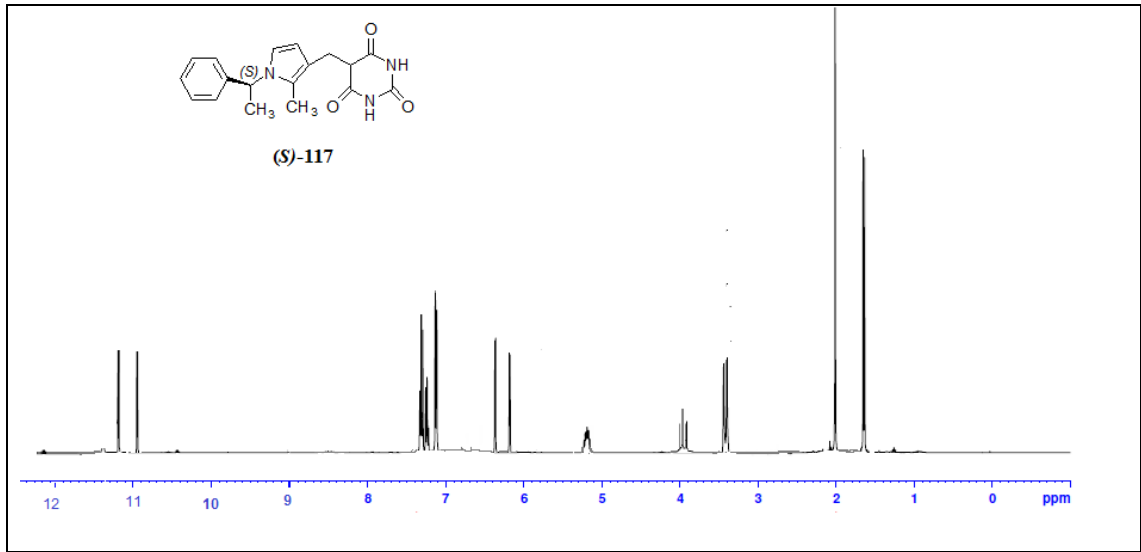
(*S*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**116** bileşiği NaBH_4 ile indirgenerek (*S*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**117** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 4.31). (*S*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**117** bileşiği renksiz, % 42 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri $[\alpha_D^{25}] = -18.10^\circ$, (c 0.5, CHCl_3) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. 31. (*S*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**117** bileşiğinin sentezi

Şekil 4.31' deki (*S*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**-117) bileşiminin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.32 ve Şekil 4.33' de verilmiştir.

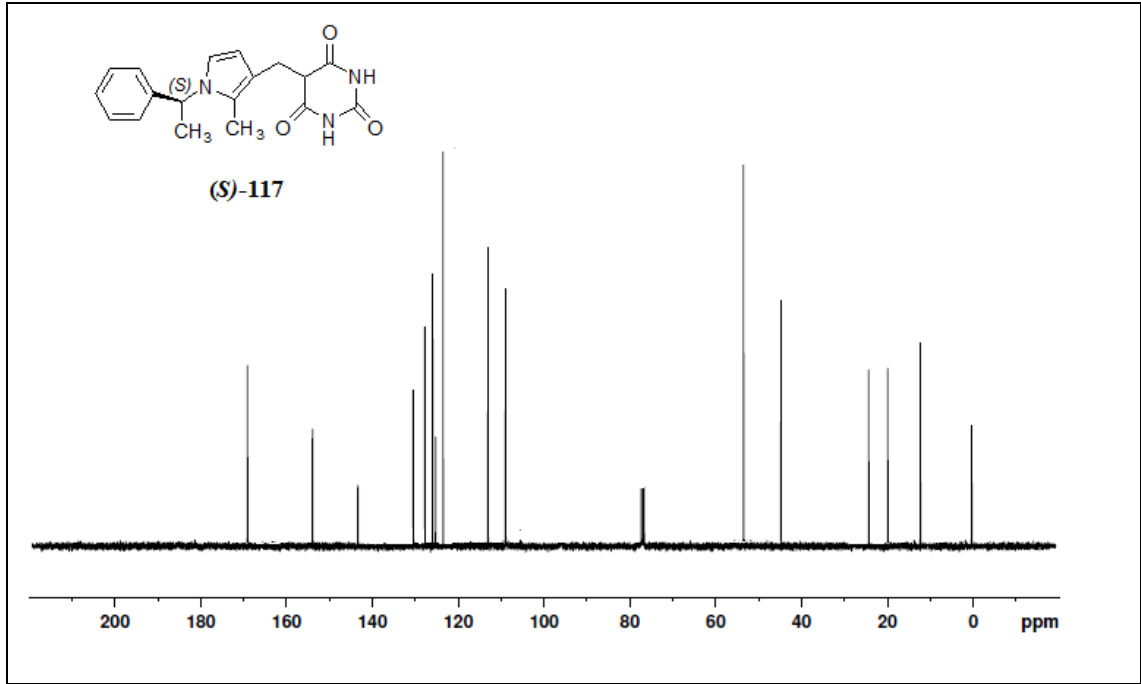
Şekil 4.32' de görüldüğü gibi (*S*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**-117) bileşiminin ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metil protonları 1.85 ppm' de bir dublet gösterir. 2.43 ppm' deki singlet pirol halkasına bağlı olan metil protonları içindir. Yapıdaki metilen protonları 3.24 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Barbitürik asitin 5 nolu karbonuna ait proton 3.83 ppm' de triplet olarak sinyal verir. Pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin protonu 5.23 ppm' de bir quartet olarak sinyal verir. Pirol halkası protonlarının tipik dubletleri (C(4)H) 6.15 ppm ve (C(5)H) 6.35 ppm' de ortaya çıkar. Fenil halka protonları 7.18 ppm' de dublet ve 7.21 ppm ve 7.36 ppm arasında bir multiplet olarak ortaya çıkar. Karakteristik barbitürik asit üzerindeki azot protonları 11.01 ppm ve 11.28 ppm' de singlet olarak sinyal verir.



Şekil 4. 32. (*S*)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**-117) bileşiminin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.33' de görüldüğü gibi (*S*)-5-((2-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**-117) bileşiminin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil karbonu 12.20 ppm' de sinyal verir. Yapıdaki metilen

karbonu 20.05 ppm' de sinyal verir. 25.61 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonundan dolayıdır. 44.45 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonuna aittir. 54.32 ppm' deki sinyal pirol halkasına bağlı etil grubunun metin karbonuna aittir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 112.28 ppm, C(3) için 117.65 ppm, C(5) için 121.60 ppm ve C(2) için 128.85 ppm' de görülür. Fenil karbonları 125.71 ppm, 126.25 ppm, 127.52 ppm, 143.86 ppm' de sinyal verir. Barbitürik asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 155.25 ppm, 173.55 ppm' de sinyal verir.

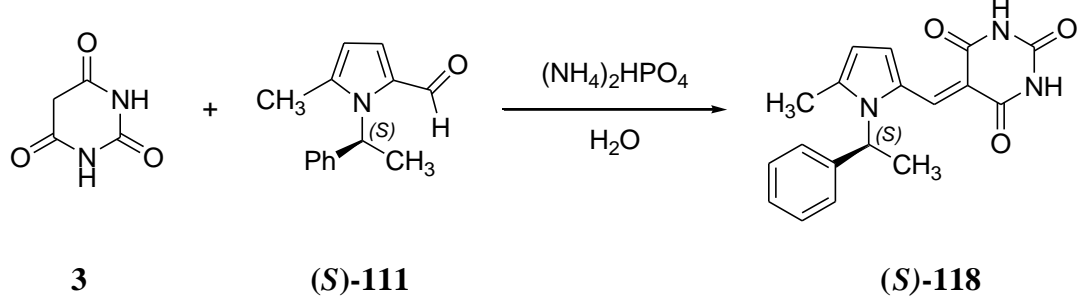


Şekil 4. 33. (S)-5-((2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (S)-117 bileşığının ¹³C-NMR spektrumu

4.3.4. (S)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (S)-118 Bileşığının Sentezi

(S)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-2-karbaldehit (S)-111 bileşığı barbitürk asit ve (NH₄)₂HPO₄ oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra süzölüp H₂O ve etilalkol ile yıkanır. (S)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-2-

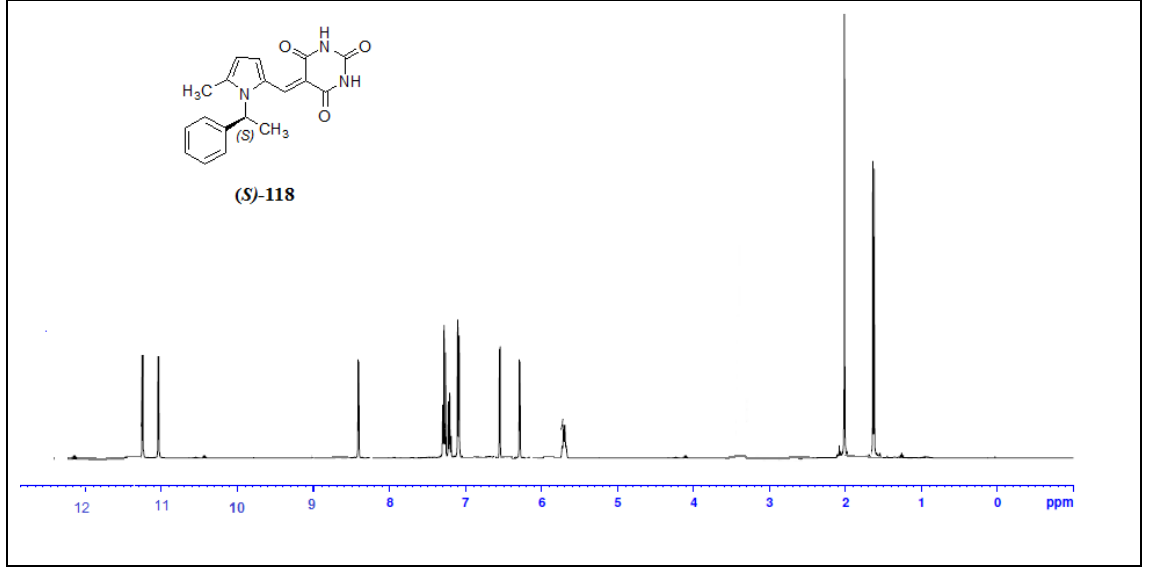
il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** bileşiği renksiz ve % 62 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri $[\alpha_D^{25}] = -78.20^\circ$, (c 0.8, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.34).



Şekil 4. 34. (*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** bileşiğinin sentezi

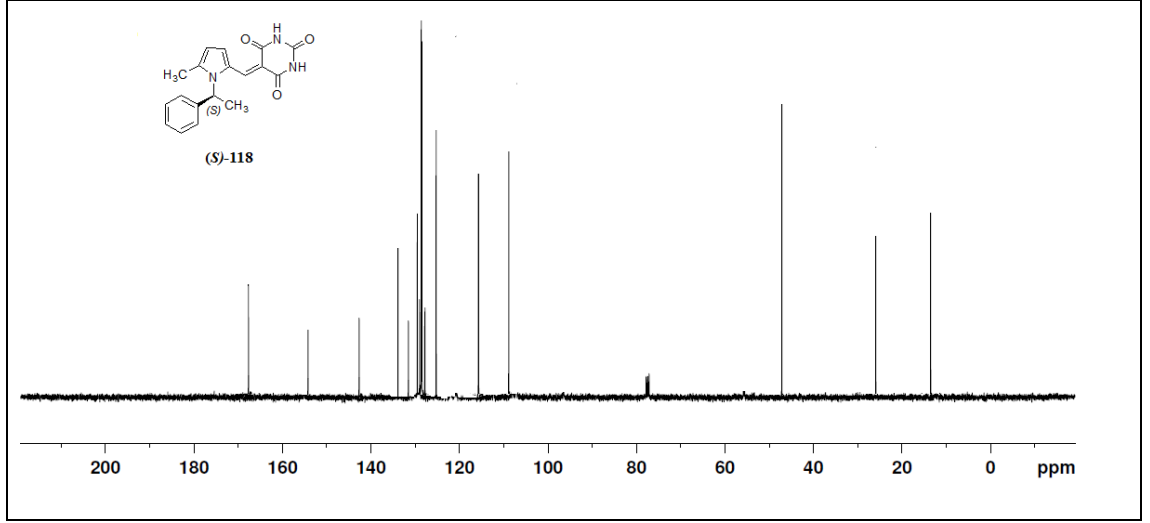
(*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.35 ve Şekil 4.36' da verilmiştir.

Şekil 4.35' de görüldüğü gibi (*S*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil protonları 1.69 ppm' de bir dublet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağlı metil grubu protonları 2.00 ppm 'de singlet olarak ortaya çıkar. 5.70 ppm' deki quartet sinyali pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin protonuna aittir. Pirol halkasına ait (C(4)H) karbonun protonu 6.25 ppm'de dublet, (C(5)H) karbonuna ait proton 6.60 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Fenil protonları 7.10 ppm' de dublet ve 7.20-7.39 ppm arasında multipler verir. Barbitürik asit ile pirol halkası arasındaki metin protonu 8.41 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Barbitürik asit üzerinde bulunan azot protonları karakteristik olarak 11.19 ppm ve 11.21 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



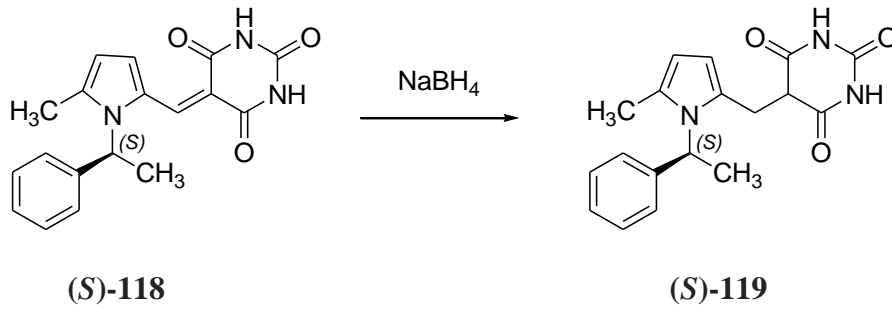
Şekil 4. 35. (*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** bileşiminin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.36' da görüldüğü gibi (*S*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** bileşiminin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağılı metil karbonu 13.21 ppm' de sinyal verir. 26.28 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metil karbonuna aittir. 47.50 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubu metin karbonunu gösterir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 108.25 ppm, C(3) için 116.52 ppm, C(5) için 128.97 ppm ve C(2) için 130.12 ppm' de sinyaller görülür. 124.82 ppm' deki sinyal barbitürük asitin 5 nolu karbonuna aittir. Yapıdaki çift bağı metin karbonu 134.12 ppm' de sinyal verir. Fenil karbonları 126.72 ppm, 127.85 ppm, 128.12 ppm ve 142.75 ppm, sinyal verir. Barbitürük asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 154.45 ppm, 169.76 ppm' de sinyal görülür.



Şekil 4. 36. (*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** ^{13}C -NMR spektrumu

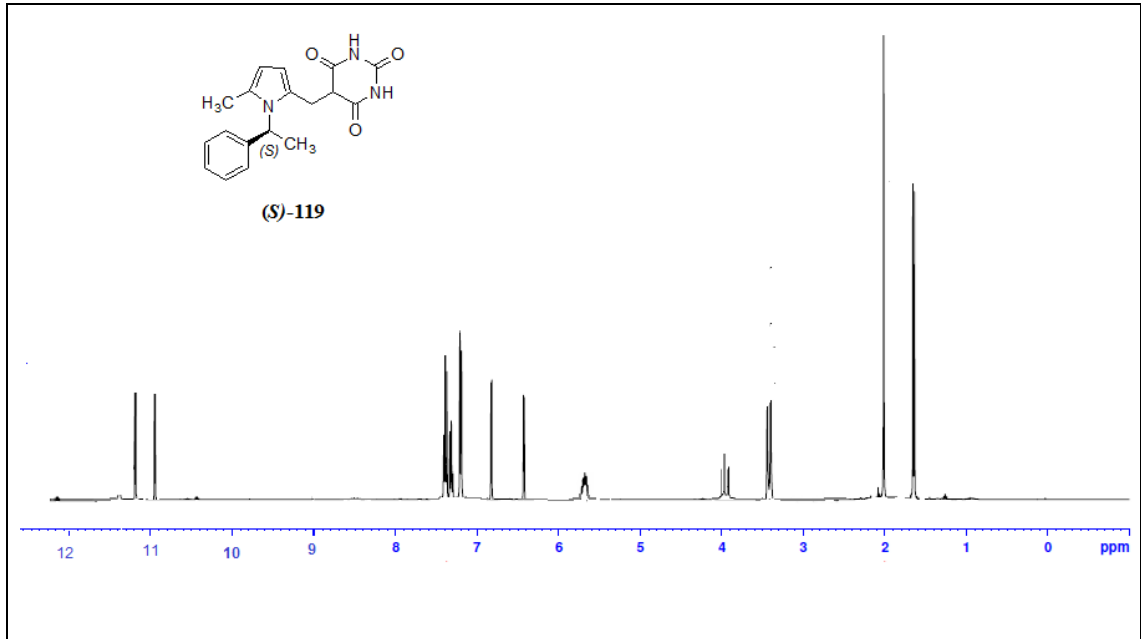
(*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**118** bileşiği NaBH_4 ile indirgenerek (*S*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**119** bileşiği sentezlenmiştir. (*S*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**119** bileşiği renksiz, % 65 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri $[\alpha_D^{25}] = -86.10^\circ$, (c 0.5, CHCl_3) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.37).



Şekil 4. 37. (*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**S**)-**119** bileşiğinin sentezi

(*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (*S*)-**119** bileşığının ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.38 ve Şekil 4.39' da verilmiştir.

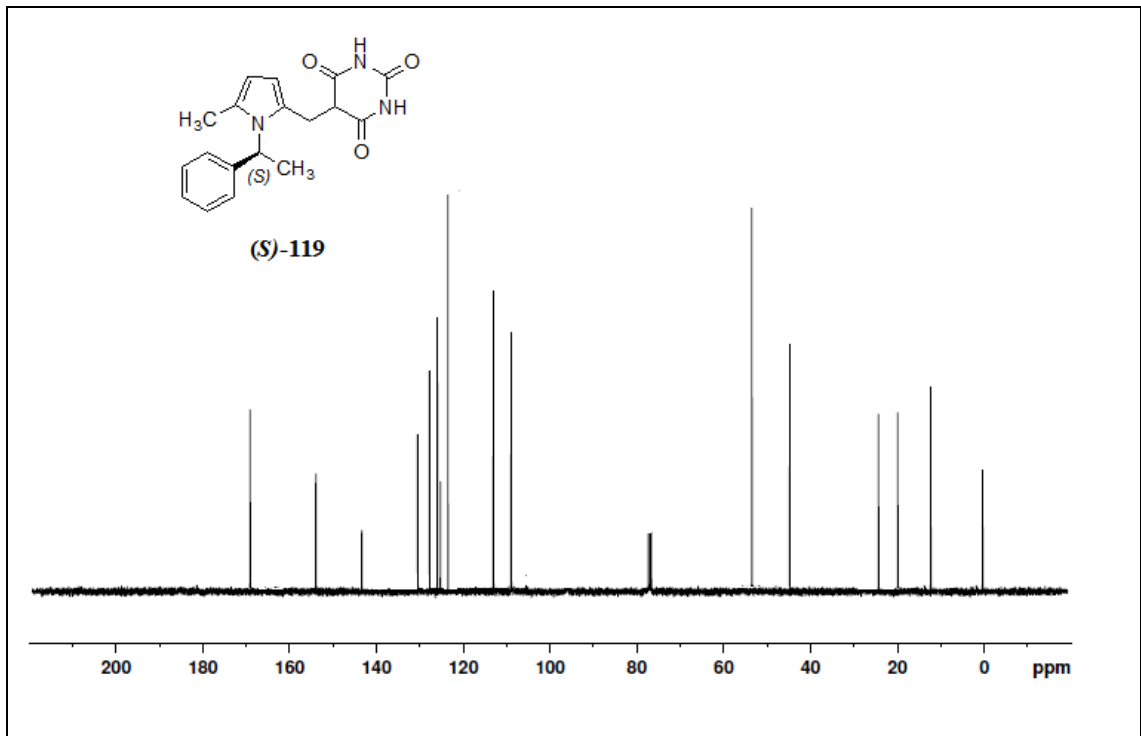
Şekil 4.38' de görüldüğü gibi (*S*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (*S*)-**119** bileşığının ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubunun metil protonları için 1.65 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağılı metil grubu protonları 2.01 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Yapıdaki metilen protonları 3.55 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Barbitürik asitin 5 nolu karbonuna ait proton 3.95 ppm' de triplet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağılı etil grubunun metin protonu 5.75 ppm' de quartet olarak sinyal verir. Pirol halkasına ait (C(4)H) karbonun protonu 6.40 ppm' de dublet, (C(5)H) karbonun protonu 6.85 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Fenil protonları 7.19 ppm' de dublet ve 7.29-7.45 ppm arasında multipler verir. Barbitürik asit üzerinde bulunan azot protonu karakteristik olarak 10.90 ppm ve 11.20 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



Şekil 4. 38. (*S*)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (*S*)-**119** bileşığının ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.39' da görüldüğü gibi (*S*)-5-((5-metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (*S*)-**119** bileşığının ¹³C-NMR spektrumunda

pirol halkasına bağlı metil karbonu 12.30 ppm' de sinyal gösterir. Yapıdaki metilen karbonuna ait sinyal 20.20 ppm' de görülür. 23.26 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonuna aittir. 44.86 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin karbonuna aittir. 53.27 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonunu gösterir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 108.25 ppm, C(3) için 112.27 ppm, C(2) için 123.99 ppm, C(5) için 129.97 ppm'de görülür. Fenil karbonları 126.21 ppm, 127.82 ppm, 128.25 ppm ve 129.01 ppm, 143.38 ppm 'de sinyal verir. Barbitürik asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 154.80 ppm ve 169.86 ppm'de sinyal ortaya çıkar.



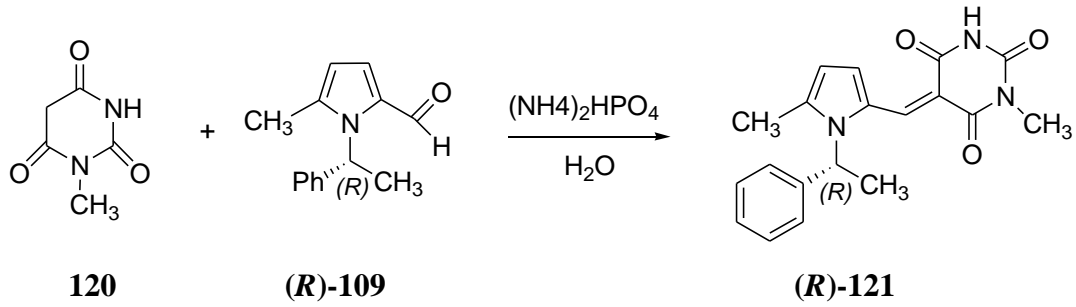
Şekil 4. 39. (S)-5-((5-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (S)-119 bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu

4.3.5. Diastereomerik Barbitüratların Sentezi

Bu sentezde Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu yöntemi kullanılarak barbitürik asit türevi olan *N*-metil barbitürik asit ile (*R*)-pirol karbaldehit reaksiyona sokulmuş sadece bir tane kiral merkez içeren barbitürat sentezlenmiştir. Daha sonra

yapıda bulunan karbon-karbon arasındaki çift bağ NaBH_4 ile indirgenerek iki tane kiral merkez içeren barbitüratlar sentezlenmiştir. Piyrol halkası üzerindeki kiral merkez konfigürasyonu korunduğu için elde edilen indirgenme ürünleri diastereoizomerik karışımlar (*R,R*) ve (*R,S*) konfigürasyonlarına sahip olacaktır. Kullanılan *N*-metil barbitürik asit düzlemsel olmadığından dolayı (*R,R*) ve (*R,S*) konfigürasyonuna sahip iki tane kiral merkez içeren diastereomerik barbitürat türevi bileşikler elde edilmiştir. Bu diastereomerik bileşiklerin fiziksel özellikleri farklı olduğu için kromatografik yöntemler kullanılarak birbirinden ayrılmıştır.

(*R*)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**R**)-109 bileşiği barbitürk asit ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ oda sıcaklığında karıştırılır, Reaksiyon tamamlandıktan sonra süzölüp H_2O ve etilalkol ile yıkanır. 1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-121 bileşiği renksiz, % 25 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değeri $[\alpha_D^{25}] = +12.21^\circ$, (c 0.8, CHCl_3) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.40).

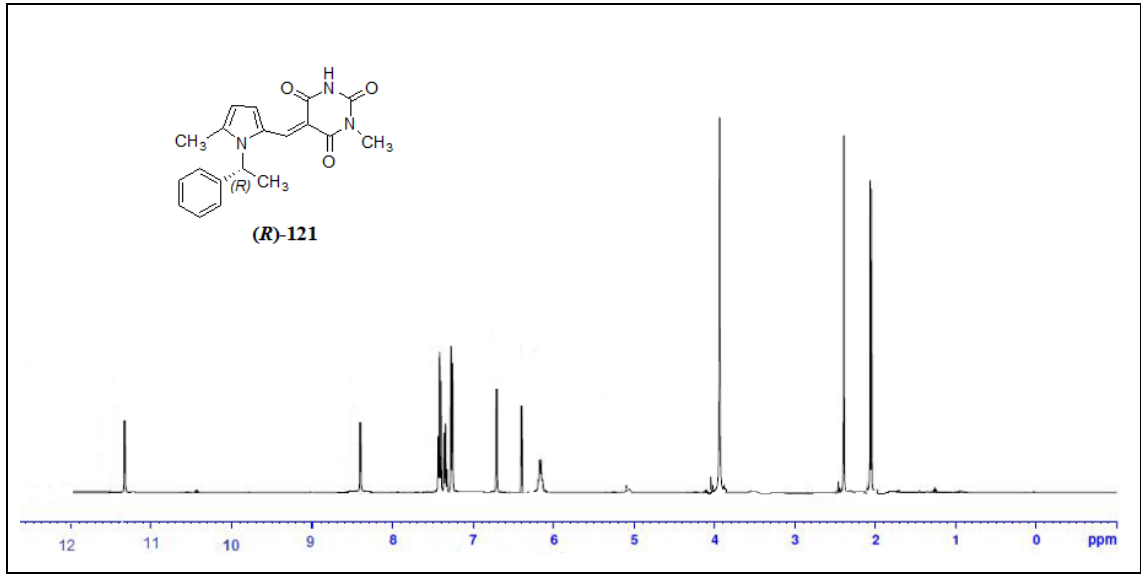


Şekil 4. 40. 1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-121 bileşiğinin sentezi

1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-121 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Şekil 4.41 ve Şekil 4.42' de verilmiştir.

Şekil 4.41' de görüldüğü gibi 1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**R**)-121 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil protonları 2.08 ppm 'de bir dublet olarak ortaya çıkar. Piyrol halkasına bağlı metil protonları 2.40 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Barbitürik asit halkası üzerinde bulunan azot üzerindeki metil grubu

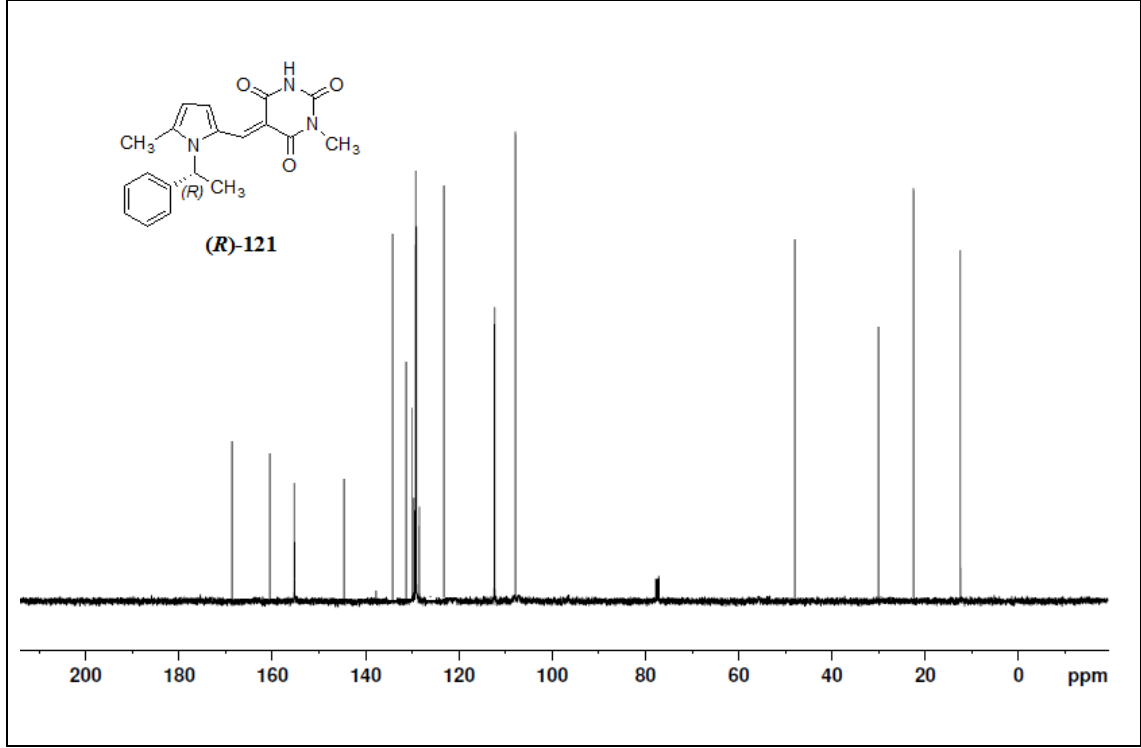
protonları 3.91 ppm' de singlet olarak sinyal verir. 6.15 ppm' deki quartet sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin protonuna aittir. Pirol halkasına ait (C(4)H) karbonunun protonu 6.40 ppm' de dublet, (C(5)H) karbonuna ait proton 6.71 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Fenil protonları 7.25 ppm' de dublet ve 7.31-7.45 ppm arasında multipler verir. Pirol halkası ile barbitürik asit arasında kalan metin protonu 8.42 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Barbitürik asit üzerinde bulunan azot protonu karakteristik olarak 11.35 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



Şekil 4. 41. 1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R***-121) bileşığının ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.42' de görüldüğü gibi 1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R***-121) bileşığının ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil karbonu için 12.80 ppm' de sinyal görülür. 22.20 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonundan dolayıdır. 30.02 ppm' deki sinyal barbitürik asit üzerindeki azot üzerinde bulunan metil karbonuna aittir. 48.20 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin karbonunu gösterir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 108.12 ppm, C(3) için 113.22 ppm, C(5) için 128.12 ppm, C(2) için 131.25 ppm' de görülür. 124.10 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonuna aittir. Fenil karbonları 128.60 ppm, 128.82 ppm, 129.01 ppm ve 144.41 ppm' de sinyal verir. Yapıdaki çift bağ

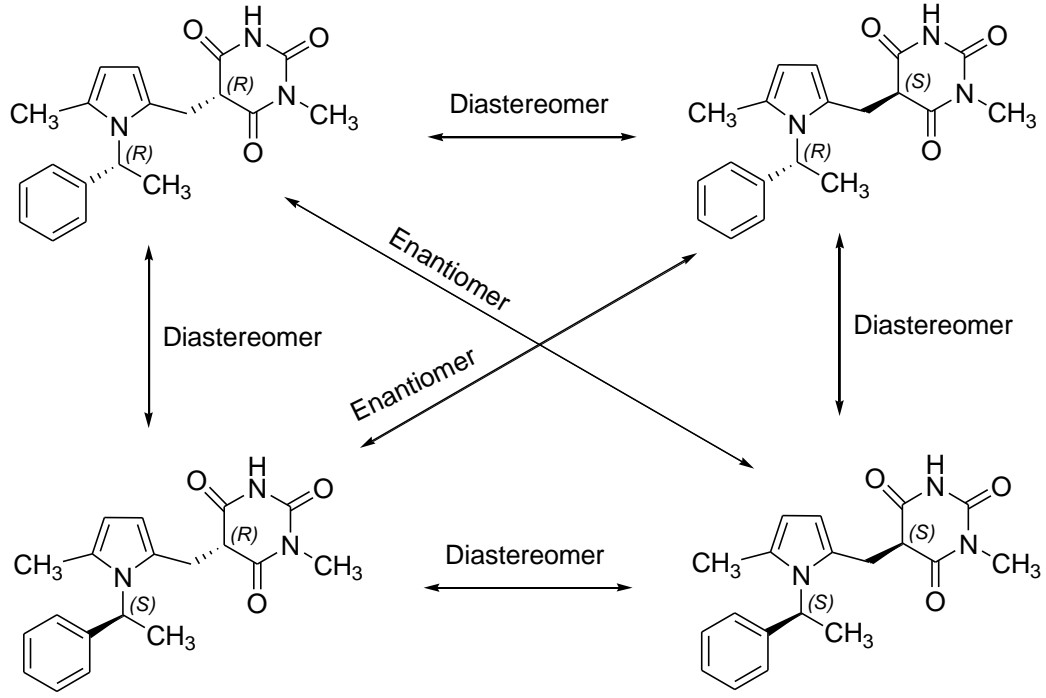
metin karbonu 134.75 ppm' de sinyal verir. Barbitürük asidin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 154.12 (CH₃-N-CONH), 160.18 ppm (CH₃-N-CO) ve 169.82 (NH-CO) ppm' de sinyal görülür.



Şekil 4. 42. 1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (*R*)-121 bileşığının ¹³C-NMR spektrumu

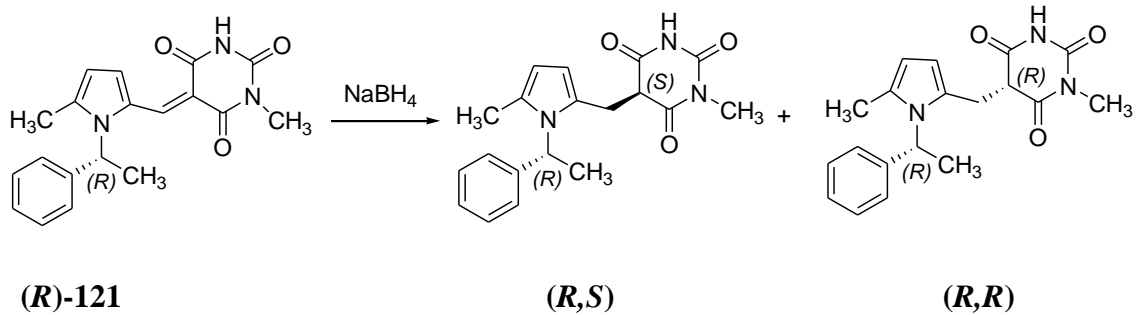
4.3.5.1 (*R/S*)-1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion [(*R/S,R*) 122, 123] Bileşiklerinin Sentezi

Kiral *N*-substitue pirol karbaldehit ve *N*-metil barbitürük asidin kondensasyon reaksiyon ürünlerinin indirgenmesiyle elde edilen üründe iki kiral merkez bulunması nedeniyle diastereoizomeri gösterirler. Stereoizomerlerin olası yapıları Şekil 4.43' de gösterilmiştir.



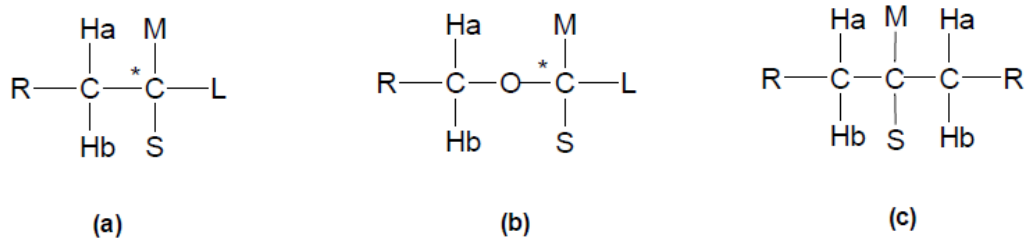
Şekil 4. 43. Olası stereoizomeler

1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R***)-**121** bileşiğinin NaBH₄ ile indirgenmesiyle yapıda yeni bir kiral merkez oluşur. Gerçekleştirilen indirgenme reaksiyonunda seçicilik söz konusu olmadığı için *R* ve *S* konfigürasyonda ürünler elde edilir. Elde edilen bileşiklerin olası yapıları Şekil 4.44' de verilmiştir. Başlangıç bileşiğindeki pirol halkası üzerindeki kiral merkez olması ve konfigürasyonun (*R*) olması nedeniyle elde edilen ürünler (*R,S*) ve (*R,R*) konfigürasyonuna sahip diastereomerlerdir (Şekil 4.44).



Şekil 4. 44. Diastereomerik (*R/S*)-1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion bileşiklerinin sentezi

Kiral merkezlere komşu (a) veya yakın (b) olan metilen hidrojenlerinin kimyasal kaymaları, ilgili C-C bağı etrafında hızlı bir dönme olsa bile eşdeğer olmayabilir. Eşdeğer olmama çoğu kez bağ etrafında hızlı dönmeye rağmen oluşan konformerlerin miktarlarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Kiral merkez içermeyen bazı yapılarda, dönmeyi sınırlayan büyük sübstitüentler veya düşük sıcaklıkta metilen protonlarının eşdeğer kimyasal kayma göstermesini engelleyebilir. (Şekil 4.45).



Şekil 4. 45. Kiral merkeze komşu olan protonların gösterimi

[(R/S,R) 122, 123] bileşikleri renksiz, % 35 verim ile elde edilmiş ve spesifik rotasyon değerleri sırasıyla $[\alpha_D^{25}] = +15.82$, (c 0.5, CHCl₃) ve $[\alpha_D^{25}] = +7.89^\circ$, (c 0.5, CHCl₃) olarak hesaplanmıştır.

Diastereomerik (R/S)-1-Metil-5-((5-metil-1-((R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2- il)metıl) pırimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion **[(R/S,R) 122, 123]** bileşiklerinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Şekil 4.46, Şekil 4.47, Şekil 4.48 ve Şekil 4.49' da verilmiştir.

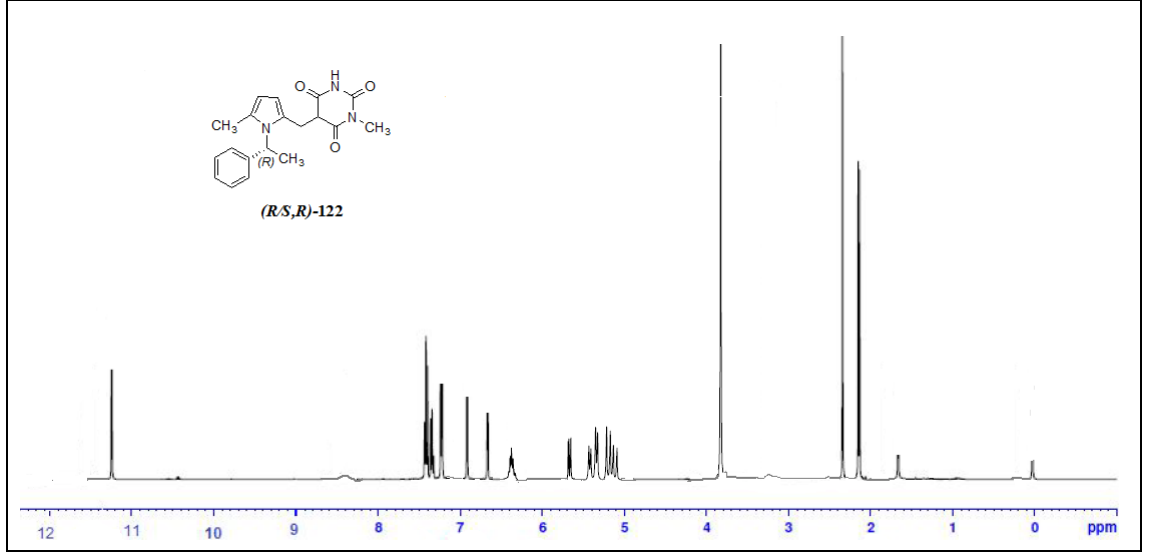
Şekil 4.44' de görüldüğü gibi sadece bir kiral merkez içeren 1-metil-5-((5-metil-1-((R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion **(R)-121** bileşiğı NaBH₄ ile indirgenerek iki tane kiral merkez içeren diastereomerik (R,R)- ve (R,S)-bileşikleri başarı ile sentezlenmiştir. Elde edilen diastereomerik ürünleri kolon kromatografisi ile ayırmıştır. Sentezlenen diastereomerik bileşikler 122 ve 123 bileşiklerinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınarak yapı analizleri yapılmıştır.

Şekil 4.46' da görüldüğü gibi (R/S)-1-metil-5-((5-metil-1-((R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metıl)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion **(R/S,R)-122** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağılı etil grubunun metil protonları için 2.12 ppm' de bir dublet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağılı metil protonları 2.35 ppm' de singlet olarak sinyal verir. Barbitürik asit halkası üzerinde bulunan azot üzerindeki

metil grubu protonları 3.85 ppm' de singlet olarak sinyal verir. **(R/S,R)-122** numaralı bileşikte barbitürik asit yapısındaki 5-konumunda kiral bir merkez içeren yapının metilen protonları da diastereotopik protonlardır ve ¹H-NMR spektrumunda AB sistemi vermektedirler. Bu metilen protonları halkada kiral bir merkez bulunması durumunda manyetik olarak eşdeğer olmadıkları, birbirleriyle geminal etkileşme nedeniyle protonların AB bölünmesi gösterirler ve ayrıca C5-H protonu ile de yarımla verirler. Metilen protonunun komşu metin proton etkisiyle tekrar doublete yarılarak doubletin doubleti olarak gözlenecektir. Barbitürik asit üzerindeki kiral merkeze komşu olan diastereomerik metilen grubu protonları metilen protonlarından biri 5.09-5.22 ppm arasında doubletin doubleti (dd) (1H) şeklinde; diğer proton ise 5.28-5.45 arasında dd (1H) olarak izlenmektedir. Barbitürik asitin 5 nolu karbona ait proton 5.60-5.69 ppm arasında doubletin doubleti olarak sinyal verir. 6.35 ppm' deki quartet pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metin protonuna aittir. Pirol halkasına ait (C(4)H) karbonun protonu 6.61 ppm' de dublet, (C(5)H) karbonuna ait proton ise 6.90 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Fenil protonları 7.25 ppm' de dublet ve 7.30-7.50 ppm arasında multiplet verir. Barbitürik asit üzerinde bulunan azot protonu karakteristik olarak 11.35 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.

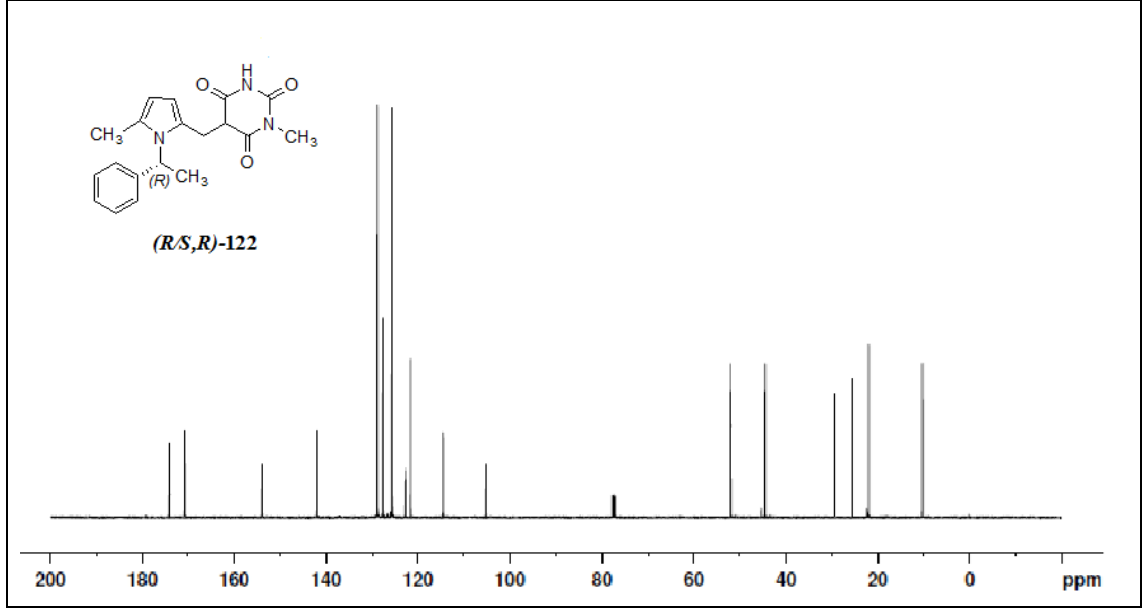
Geminal etkileşme sabiti, etkileşen protonlar arasındaki açı ile değişebilir. Etkileşen geminal protonların kimyasal kayma değerleri farklı ise bu protonlar birbirleri ile etkileşir ve her iki proton da dublet verir.

(R/S)-1-Metil-5-((5-metil-1-((R)-1-feniletıl)-1H-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion **(R/S,R)-122** bileşiği için 5.09-5.22 ppm' de gözlenen doubletin doubleti piki için geminal etkileşme sabiti 15.5 Hz gözlenmiştir. Uzun mesafe etkileşme sabiti 7.8 Hz olarak saptanmıştır ki bu değer metilen protonu ile C5-H protonu farklı düzlemde (uzun mesafe etkileşmesi) olduğunu gösterir. 5.28-5.45 arasında sinyale ait geminal etkileşme sabiti 15.4 Hz, uzun mesafe etkileşme sabitide 2.8 Hz olarak ölçülmüştür. Uzun mesafe etkileşim sabitinin 2.8 Hz olması etkileşen protonların aynı düzlemde olduğunu gösterir.



Şekil 4. 46. (*R/S*)-1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R/S,R***-122) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

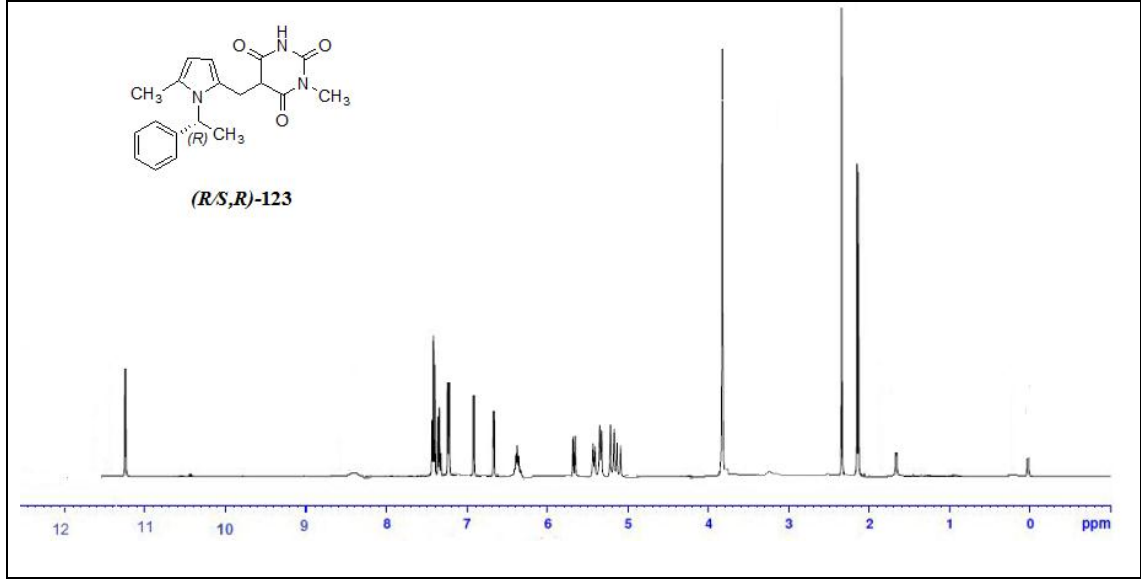
Şekil 4.47' de görüldüğü gibi (*R/S*)-1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (***R/S,R***-122) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil grubu karbonu 10.00 ppm' de sinyal gösterir. Yapıdaki metilen karbonuna ait sinyal 22.12 ppm' de görülür. 24.38 ppm' deki pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonuna aittir. 29.48 ppm' deki sinyal barbitürik asit üzerindeki azot üzerinde bulunan metil grubu karbonuna aittir. 44.38 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin karbonuna aittir. 53.27 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonuna aittir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 106.27 ppm, C(3) için 114.38 ppm, C(2) için 122.12 ppm, C(5) için 124.09 ppm' de görülür. Fenil karbonları 126.12 ppm, 127.52 ppm, 129.81 ppm ve 143.27 ppm' de sinyal verir. Barbitürik asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları 155.21 (CH₃-N-CONH), 171.81 ppm (CH₃-N-CO) ve 174.27 (NH-CO) ppm' de sinyal görülür.



Şekil 4. 47. *(R/S)*-1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R/S,R*)-122** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Şekil 4.44' de görüldüğü gibi sentezi gerçekleştirilen diasteomerlerden bir diğeri de *(R/S)*-1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R/S,R*)-123** bileşiğidir. Bu diastereomere ait ^1H -NMR spektrumunda pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil protonları için 2.15 ppm' de bir dublet olarak ortaya çıkar. Pirol halkasına bağlı metil grubu protonları 2.28 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar. Barbitürük asit halkası üzerinde bulunan azot üzerindeki metil grubu protonları 3.92 ppm' de singlet olarak sinyal verir. Barbitürük astin üzerindeki kiral karbona komşu olan diastereomerik metilen grubu protonları 5.10-5.21 ppm ve 5.30-5.48 ppm arasında ayrı ayrı dubletin dubleti olarak yarılr. *(R/S,R)*-1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R/S,R*)-123** bileşiği için 5.10-5.21 ppm' de gözlenen dubletin dubleti piki için geminal etkileşme sabiti 15.4 Hz gözlenmiştir. Uzun mesafe etkileşme sabiti 7.7 Hz olarak saptanmıştır ki bu değer metilen protonu ile C5-H protonu farklı düzlemde (uzun mesafe etkileşmesi) olduğunu gösterir. 5.30-5.48 ppm arasında sinyale ait geminal etkileşme sabiti 15.3 Hz, uzun mesafe etkileşme sabitide 2.7 Hz olarak ölçülmüştür. Uzun mesafe etkileşim sabitininin 2.7 Hz olması etkileşen protonların aynı düzlemde olduğunu gösterir. Barbitürük asitin 5 nolu karbonuna ait

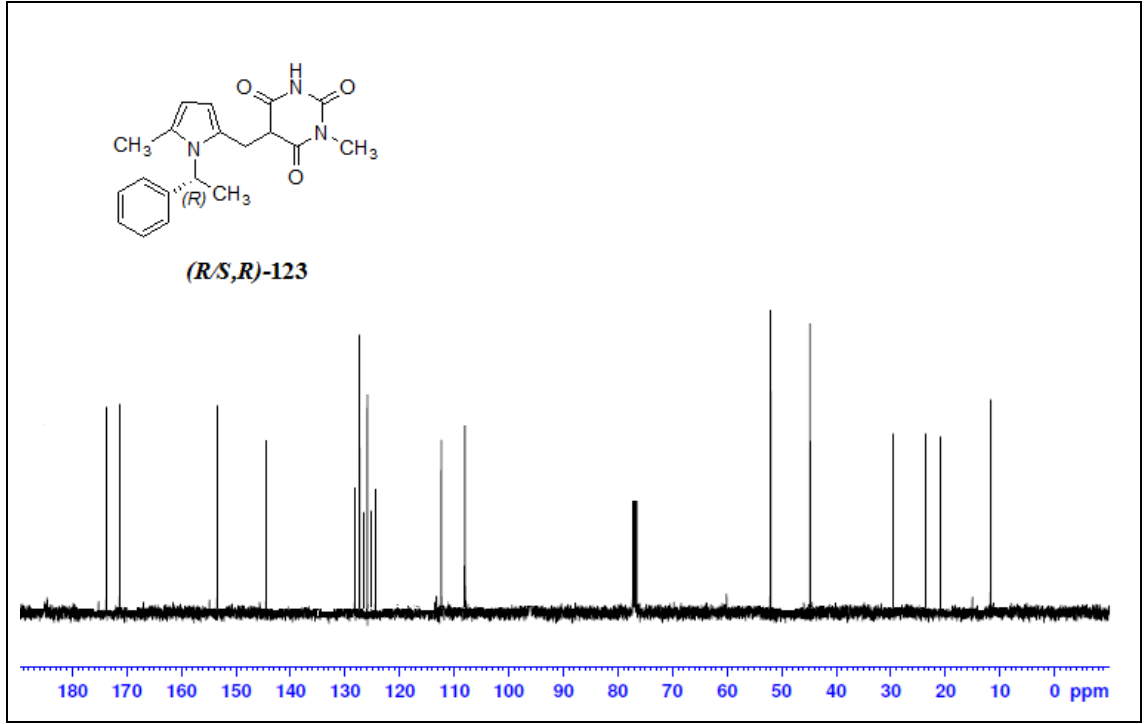
proton 5.63-5.72 ppm arasında dubletin dubleti olarak sinyal verir. 6.40 ppm' deki quartet pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubunun metin protonuna aittir. Pirol halkasına ait (C(4)H) karbonun protonu 6.53 ppm' de dublet, (C(5)H) karbonuna ait proton ise 6.92 ppm' de dublet olarak ortaya çıkar. Fenil protonları 7.20 ppm' de dublet ve 7.28-7.43 ppm arasında multipler verir. Barbitürik asit üzerinde bulunan azot protonu karakteristik olarak 11.33 ppm' de singlet olarak ortaya çıkar.



Şekil 4. 48. *(R/S)*-1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R/S,R*)-123** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.49' de görüldüğü gibi *(R/S,R)*-1-metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(*R/S,R*)-123** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda pirol halkasına bağlı metil karbonu için 11.22 ppm' de sinyal gösterir. 21.82 ppm' deki sinyal yapıdaki metilen karbonuna aittir. 23.55 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metil karbonuna aittir. 29.75 ppm' deki sinyal barbitürik asit üzerindeki azot üzerinde bulunan karbona aittir. 44.25 ppm' deki sinyal pirol halkası azot atomuna bağlı etil grubu metin karbonuna aittir. 52.75 ppm' deki sinyal barbitürik asitin 5 nolu karbonuna aittir. Pirol halkasının sinyalleri C(4) için 107.82 ppm, C(3) için 113.25 ppm, C(2) için 124.22 ppm ve C(5) için 125.15 ppm' de görülür. Fenil karbonları 126.52 ppm, 127.86 ppm, 129.92 ppm ve 143.82 ppm' de, sinyal verir. Barbitürik asitin halka yapısında bulunan karbonil karbonları

153.31 (CH₃-N-CONH), 171.72 ppm (CH₃-N-CO) ve 174.57 (NH-CO) ppm' de sinyal görülür.



Şekil 4. 49. *(R,S,R)*-1-Metil-5-((5-metil-1-((*R*)-1-feniletıl)-1*H*-pirol-2-il)metil)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion **(R,S,R)-123** bileşığının ¹³C-NMR spektrumu

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

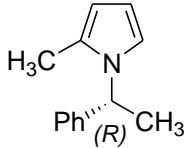
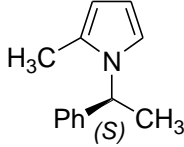
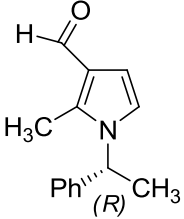
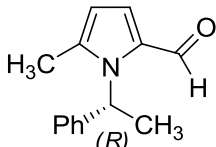
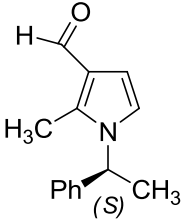
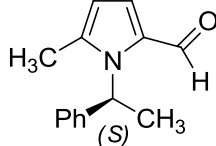
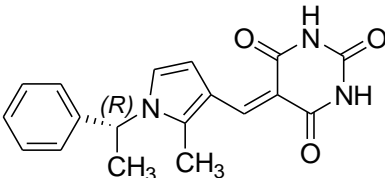
Günümüzde enantiyomerikçe saf bileşiklerin elde edilmesi ilaç endüstrisi başta olmak üzere, zirai kimyasallar (insektisit, herbisit, fungusit), gıda ve parfüm endüstrisi için oldukça önemlidir. Optikçe aktif ürünlere ilginin başlıca nedeni enantiyomerlerin farklı biyolojik aktiviteler sergilemesidir. İlaçlarda enantiyomerlerden biri istenen aktiviteye sahipken, diğer enantiyomer farklı ve çoğu zaman zararlı farmakolojik özelliklere sahiptir. Rasemik karışımlarda enantiyomerler çok farklı etkiler gösterebilmektedir. İstenen aktiviteyi sağlamada inaktif olan enantiyomer ciddi yan etkiler gösterirken, bir arada bulunan iki enantiyomer birbirlerinden bağımsız olarak farklı tedavi etkisine sahip olabilmekte ya da her iki enantiyomerin bir arada bulunması tedavi için avantaj sağlayabilmektedir (Sheldon 1993). Kiral ilaçlar için barbitürik asit türevleri tıbbi açıdan çok önemli bir yere sahiptir. eskiden bu yana hipnotik, anestezi, sakinleştirici olarak kullanılan barbitürik asit türevi içeren ilaçların, anti-tümör ve anti-osteoporosis etkilerinin varlığı son yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Douelle, 2003).

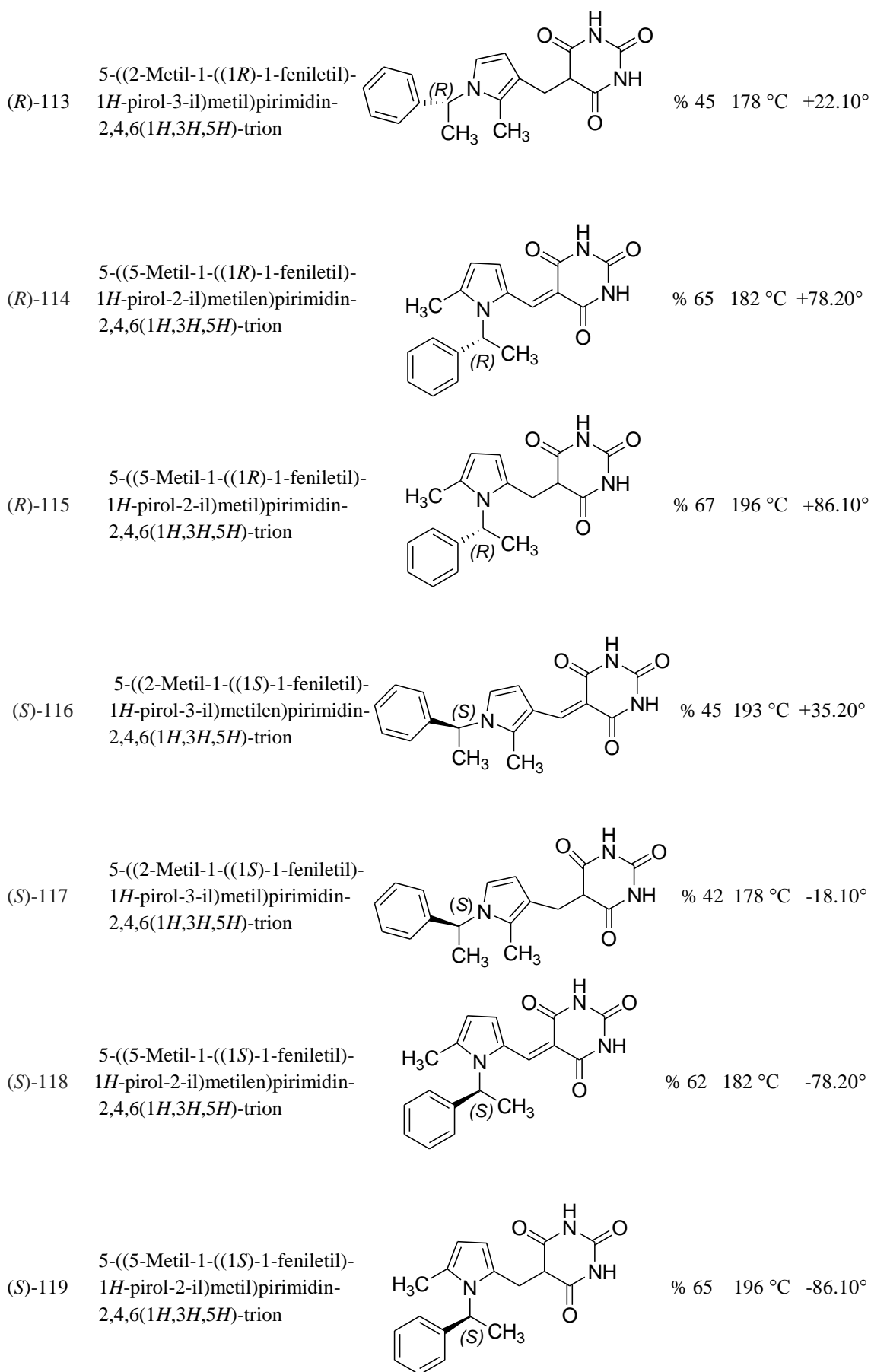
Barbitüratlarda merkezi sinir sisteminde etkili olan yatıştırıcı ilaç grupları vardır. Substitue olmayan barbitürik asit tek başına merkezi sinir sistemi üzerinde yatıştırıcı aktiviteye sahip değildir. Fakat barbitürik asitte 5 pozisyonundaki hidrojen atomlarının yer değiştirmesi sonucu yatıştırıcı aktivite gösterebilir (Chandra 1991). Barbitürik asit ve türevleri için yapılan çalışmalar son 5 yılda hız kazanmıştır (Jursic, 2001).

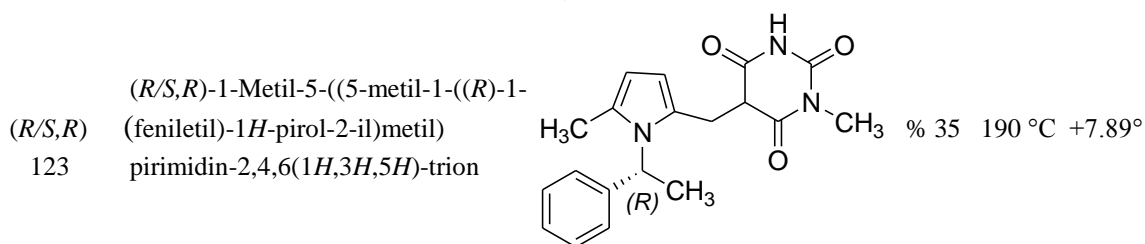
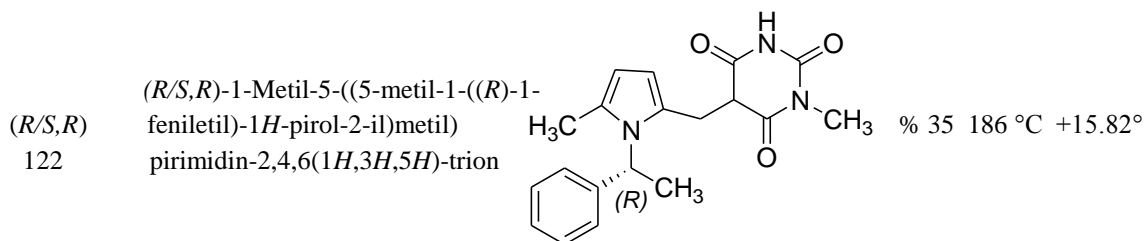
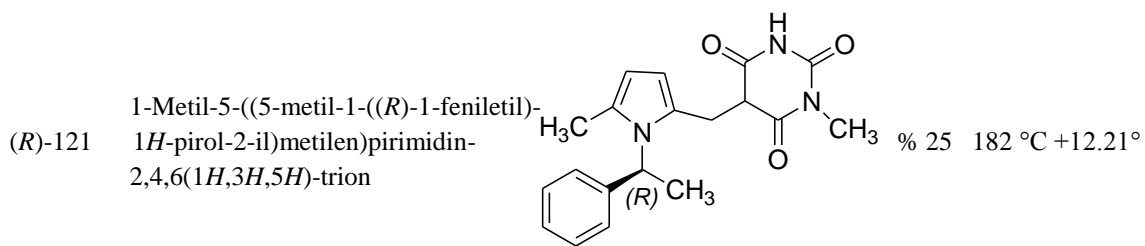
Tez kapsamında belirtilen bilgilerin ışığı altında, bu tip bileşikler sınıfına katkıda bulunulması hedeflenerek farklı konfigürasyona sahip kiral merkez içeren barbitürik asit türevlerinin sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Barbitürik asit ile kiral yapı içeren aldehitler arasında gerçekleşecek reaksiyonların yüksek verim açısından oda sıcaklığında gerçekleştirilmesi ve solvent olarak ise yeşil kimya açısından çevre dostu olarak su kullanılmasına karar verilmiştir. Bu nedenle, üç bölüm halinde planlanan çalışmada ilk kısımda pirol karbaldehitin (*R*) ve (*S*) enantiyomerleri sentezlenmiştir. Çalışmanın esas hedefi olan ikinci bölümde, ise bu sentezlenen aldehitler Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu ile barbitürik asit ve *N*-metil barbitürik asit ile tepkimeye sokularak yeni kiral barbitüratlar sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ teknikleriyle yapı analizleri yapılmıştır. Barbitürik asit türevlerinin yatıştırıcı, sakinleştirici ve anesteziik ilaçlar olması açısından bu tür bileşikler önem kazanmaktadır

Tez kapsamında aşağıda tabloda verilen *N*-substitue pirol yapısı içeren kiral barbitüratların sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bileşik No	Bileşik Adı	Yapısı	Verim	E.N	$[\alpha_D^{25}]$
(R)-106	2-Metil-1-((1R)-1-feniletıl)-1H-pirol		% 90	51-52 °C	+16.70°
(S)-106	2-Metil-1-((1S)-1-feniletıl)-1H-pirol		% 80	51-52 °C	-16.70°
(R)-108	(R)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-karbaldehit		% 68	107-108 °C	+21.10°
(R)-109	(R)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-2-karbaldehit		% 21	107-108 °C	+119.70°
(S)-110	(S)-2-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-karbaldehit		% 70	107-108 °C	-21.90°
(S)-111	(S)-5-Metil-1-(1-feniletıl)-1H-pirol-2-karbaldehit		% 24	107-108 °C	-118.90°
(R)-112	5-((2-Metil-1-(R)-(1-feniletıl)-1H-pirol-3-il)metilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion		% 45	193 °C	+35.20°





KAYNAKLAR

- Adamson, J., Coe, B. J., Grassam, H. L., Jeffery, J. C., Coles, S. J. and Hurtshouse, M. B., 1999. Reactions of 1,3-diethyl-2-thiobarbituric acid with aldehydes, **J. Chem. Soc, Perkin Trans.** p.1:2483-2488.
- Aitken, A. R., 1992. Asymmetric synthesis, kilenyi, ed. **Blackie Academic and Professional**, London.
- Akıncı A, 2005. Kinolinil Süstitüe Barbitürik ve Tiyobarbitürik Asit Türevlerinin Sentezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Yüksek Lisans Tezi İstanbul.
- Alamdar, A., Nahid, G, N., 2007. Novel Synthesis of Barbiturates, **Chinese Journal of Chemistry School of Pharmacy**, 25, p.382-384.
- Ali, K., N., Aboulghasem, H., 2001. Microwave Enhanced Knoevenagel Condensation of Barbituric Acid with Aromatic Aldehydes on Basic Alumina **Department of Chemistry, Faculty of Sciences**, Shiraz University, Shiraz, I. R. Iran, Vol. 20, No. 1 ,
- Amin, A.S., Mohammed, T.Y., 2001. Simultaneous Spectrophotometric Determination of Thorium and Rare Earth Metals with Pyrimidine Azo Dyes and Cetylpyrimidinium Chloride. *Talanta* (54) :611-620.
- Beyer, H., 1963. Verlag Harri Deutsch, **Textbooks Organic Chemistry**, Frankfurt.
- Bijev, A., Prodonova, P., 2004. Pyrrole-substituted barbituric derivatives as pharmaceutically significant compounds and intermediates, **Chimie organique** tome 57, No
- Blaser, H., 2003. Enantioselective Catalysis in Fine Chemical Production, **Chem. Comm.**, 293-296.
- Borman, S., 1990. Chirality Emerges as Key Issue in Pharmaceutical Research, **Chem. Eng. News**, 68 (28),9
- Breslow, R., 1997. Chemistry Today and Tomorrow. American Chemical Society, B.LİST in modern Aldol Reaction, vol:1
- Chandra, R., Ghosh, N.N., 1991. Thermal and H-NMR Studies on Some Azo Derivatives of Barbituric acid. **Journal Elsevier Thermochemica Acta.**, (189) :83-89.
- Corey, E.J., Cimprich, K.A., 1994. Highly enantioselective alkynylation of aldehydes promoted by chiral oxazaborolidines. **J. Am. Chem. Soc.** 116, 3151-3152.
- Crossley, R., 1992. The Relevance of Chirality to the Study of Biological activity, **Tetrahedron Letters**, 48, 8155-8178.
- Demir, A., S., Akhmedov, I., M., Tanyeli, C., Gercek, Z., and Gadzhili, R., A., 1997. Conversion of Homochiral Amines, β -Amino Alcohols and α -Amino Acids to their Chiral 2-Methylpyrrole Derivates, **Tetrahedron, Asymmetry**, 8, 753-757.
- Denmark, S., E., Fu, J., 2003, Catalytic Enantioselective Allylation with Chiral Lewis Bases, **Chem Comm.**, 167-170.
- Douelle, F., 2003. Preparation of Pyridinium and Diaminocarbonium Barbituric acid Ylides, A Thesis, Manchester Metropolitan University, U.K.,
- Elderfield, R. C., 1959. Heterocyclic Compounds, **John Wiley & Sons Inc**, New York-London. 6:251-303,

- Finar, I. L., 1986. Organic Chemistry Volume I: Fundamental Principles, 6th ed., **Longman Group Publisher**, Singapore, p. 339-349.
- Gawley, R., E., Aube, J., 1996. Principle of Asymmetric Synthesis, **Elsevier science**, Oxford, 371p.
- Harriman, G. C., Brewer. M., Bennett, R., Kuhn, C., Bazin, M., Larosa, B., Skerker, P., Cochran, N., Gallant, D., Baxter, D., Picarella, B., Jaffee, J, R., Briskin, M, J., 2008. Selective cell adhesion inhibitors: Barbituric acid based a4b7x-MAAdCAM inhibitors **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, 18, 2509-2512.
- Holtkamp, M., 2007. Meierkord, H.; Cell. Mol. **Life Sci**, 64, 2023.
- Jaeger, K.E., and Reetz, M.T., 1998. Microbial lipases form versatile tools for biotechnology. **Tibtech**, Vol (16); 396–403
- Jefford, C., W., Tang, Q., Zaslona, A., 1991. Short, Enantiogenic Syntheses of (-)-Indolizidine 167B and (+)-Monomorphine, **J. Am. Chem. Soc.**, 113,3513-3518.
- Jefford, C., W., Sienkiewicz, K., Thornton, S., R., 1994. A Concise Synthesis of Two Pyrroles of Marine Origin, **Tetrahedron Letters**, 35, 6271-6274.
- Jefford, C., W., Naide, F., W., Sienkiewicz, K., 1996, The Sienthesis of Chiral 1-(1H-pyrrole) Derivates, **Tetrahedron: Asymmetry**, 7, 1069-1076
- Jursic, B. S., 2001. A Simple Method for Knoevenagel Condensation of α,β -Conjugated and Aromatic Aldehydes with Barbituric Acid, **J. Heterocyclic Chem.**, 38:655-657.
- Jursic, B. S., Neumann, D.M., 2001. Reductive C-alkylation of barbituric acid derivatives with carbonyl compounds in the presence of platinum and palladium catalyst , **Tetrahedron Letters**, 42:4103-4107.
- Jursic, B. S. Stevens, E. D., 2002. Preparation of Dibarbiturates of Oxindole by Condensation of Isatin and Barbituric Acid Derivatives, **Tetrahedron Letters**, 43:5681-5683.
- Jursic, B. S, Stevens, E. D., 2003. Mono C-alkylation and mono C-benylation of barbituric acids through zinc/acid reduction of acyl, benzylidene, and alkylidene barbiturate intermediates, **Tetrahedron Letters** 44, 2203-2210.
- Khan, M., K., Ali, M., 2009. An Improved Method for the Synthesis of 5-Arylidene Barbiturates using BiCl₃ **J. Chem. Soc. Pak.**, Vol. 31, No 5.
- Knoevenagel, E., 1898. "Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine", Ber. 31:2596-2619.
- Krasnov, K. A., Kartsev, V. G. and Santarovich, E. E., 2002. Reaction of Barbituric, 2-Thiobarbituric Acids and Their Derivatives with 2-Carboxybenzaldehyde and Opianic Acid, **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, 38(6):702-709.
- Krasnov, K. A., Kartsev, V. G., Khrustalev V., N., 2010. Diastereoselective of alkyl-2,4,6-trioxoperhydropyrimidine-5-spiro-3-(1',2',3',4',-tetrahydroquinolines), **Tetrahedron** 66, 6054-6061.
- Langet A., Latypov N.V., Wellmar U., Goede p., Bergman J., 2000. Synthesis and reactions of 5,5-dinitrobarbituric acid. **Tetrohedron letters**, (41) : 2011-2013.
- Lednicer, D., 2008. Strategies for Organic Drug Synthesis and Design, **Wileyinter science** October 27.
- Li, B., Haynie, D.T., 2006. Chiral Drug Separation, Encyclopedia of chemical

- processing DOI, **Taylor & Francis**, 449-458.
- Löscher, W., Rogawski, M. A., 2012. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates, **Epilepsia**, 53(Suppl. 8)12-25. March, J., 1985. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure* **John Wiley and Sons, Inc.**, New York.
- Masoud, S. M., Soayed A.A., Ali A.E., 1998. Synthesis and Characterization of New Azopyrimidine Complexes. **J. Coord. Chem.**, Vol. 56, (8) : 725-742.
- Munoz, L. F., Udabe, U. R., Alamo, C., 2005, The history of barbiturates a century after their clinical introduction, **Dove Medical Press**, (4): 329-343.
- Noyori, R., 2002. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2008-2022.
- Noyori, R., Kitamura, M, Suga, S., Kawai, K., 1986. Catalytic Asymmetric Induction. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes **J. Am. Chem. Soc**; 108,6071-6072.
- Ong, A.I, Kamaruddin, A. H., Bhatia, S.W., Long, W.S., Lim, S.T., Kumari, R., 2006. *Enzym. Microb. Technol.* 39, 924-929.
- Otto, R. T., Bornscheuer, U. T., Scheib, H., Pleiss, J., Sydtk, C. and Schmid, R. D., 1998. Lipase-catalyzed Esterification of Unusual Substrates: Synthesis of Glucuronic Acid and Ascorbic Acid (vitamin C) Esters, **Biotechnol. Lett.**, 20, 1091-1094.
- Pouchert, C. J. Behnke, J., 1993. The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra, Edition I, **Aldrich Chemical Company Inc.**, United States of America.
- Ratjen L, Köln 2012. *Organic Lewis Acid Catalysis Vinylogous Mukaiyama Aldol Reactions And New Catalysts*.
- Reddy, C. S., Nagaraj, A., Jalapathi P., 2007. A new and efficient method for the synthesis of 5-arylmethylene-pyrimidine-2,4,6-trione under solvent and catalyst free conditions, **Indian Journal of Chemistry** Vol 46B, 660-663.
- Reddy, C. S., Nagaraj, A., 2007. Knoevenagel condensation of α, β unsaturated aromatic aldehydes with barbituric acid under non-catalytic and solvent-free conditions, **Chinese Chemical Letters**, 1431-1435.
- Ren, Z., Cao, W., Tong, W. and Jing, X., 2002. Knoevenagel Condensation of Aldehydes with Cyclic Active Methylene Compounds in Water, *Synthetic Communications*, **Taylor and Francis Inc.** 32(13):1947-1952.
- Sardina, F., J., Paleo, M., R., Cabeza, I., 2000, Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by N-(9-Phenylfluoren-9-yl) β - Amino Alcohols, **J. Org., Chem.**, 65, 2108-2113.
- Schular, C. L.; Pitta, I. d. R.; *Anais da Associacao Brasileira de Quimica*, 1979, 30 (3-4), 117-122.
- Sheldon, R.A. 1993. *Chirotechnology*. **Marcel Dekker Inc**, 47-83, New York.
- Singh, ., Kaur, M., Holzer, W., 2010. Synthesis and evaluation pyrazole, chromone and pyrimidine based conjugates for tumor growth inhibitory activities- Development of highly efficacious cytotoxic agents, **European Journal of Medicinal Chemistry** 45, 4968-4982.
- Soai, K., I., 2002, Asymmetric Autocatalysis and its Application to Chiral Discrimination, Chirality, **Chem Letter** 14, 548-554.
- Solomons, T. W. G., 1992. 5th ed., **John Wiley and Sons, Inc.**, New York.

- Song, H., Chen, K., Wu, D., Tian, H. 2002. Synthesis and Absorption Properties of Some New Azo-Metal Chelates and Their Ligands., *Dyes and Pigments*,(60) : 111-119.
- Stinson, S., C., 2001, Chiral Chemistry, **Chem. Eng. News**, 79 (20), 45-57
- Vieira, A.A, Gomes, N., 2011. Synthesis and In Vivo Evaluation of 5-Chloro-5-benzobarbiturates as New Central Nervous System Depressants, **J. Braz. Chem. Soc.**, Vol. 22, No. 2, 364-371.
- Vries, T., Wynberg, H., Echten, E. van, Koek J., Hoeve, ten W., Kellogg, R., M., Broxterman, Q., B., Minnaard, A., Kaptein, B., Sluis van der S., Hulshoh, L., Kooistra, J., 1998, The Family approach to the Resolution of Racemates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 2349-2354.
- Yan, Q., Cao, R., Yi, W., Chen, Z., Wen, H., Ma, Lin., Song, H., 2009. Inhibitory effects of 5-benzylidene barbiturate derivatives on mushroom tyrosinase and their antibacterial activities, **European Journal Medicinal Chemistry** 44, 4235-4243.
- Zidar, N., Kikelj, D., 2011. Convergent Domino Knoevenagel Hetero-Diels_Alder and Domino Oxidation Hetero-Diels_Alder Reactions Encountered in an Unexpected Formation of Novel 5-Aryl-1H-pyrano[2,3-d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-diones and 5-Aryl-2,3-dihydro-2-thioxo-1H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-4(5H)-ones, **Helvetica Chimica Acta**, Vol. 94.
- Zorbozan, S., Özokan, K.G., Kaban, Ş., 2004, “5[(2-Hetari)metilen]pirimidin-2,4,6- (1H,3H,5H)-trion Sentezleri”, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, 5-9 Temmuz 2004, Kars, 851.

ÖZGEÇMİŞ

Hatay'ın Kırıkhan ilçesinde 1985 yılında doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Mehmet Akif İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi Belen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2006 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım. 2010 yılının temmuz ayında kimyager olarak mezun oldum. 2011 yılının Ocak ayında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans programına kesin kayıt yaptırdım.